

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik - Großhadern  
Der Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Psychiatrische Erkrankungen  
bei genetisch-bedingter Myoklonus-Dystonie:  
Evaluation mit dem computer-gestützten  
psychiatrischen Interview M-CIDI

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Birgit Heberle

aus  
Isny

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter

Priv. Doz. Dr. med. Kai Bötzel

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Thomas Zetzsche  
Priv. Doz. Dr. Tim M. Strom

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Friedrich Asmus

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

22.07.2010



1	Einleitung.....	1
1.1	Entwicklung des Krankheitskonzepts von Bewegungsstörungen .....	1
1.2	Klinisches Symptom „Dystonie“ .....	2
1.3	Klinisches Symptom „Myoklonus“ .....	3
1.4	Phänotyp der Myoklonus-Dystonie, DYT11 .....	5
1.5	Untersuchungen zur Genetik der M-D.....	6
1.5.1	Mutationen im TorsinA- und DRD2-Gen bei M-D .....	6
1.5.2	Klonierung des <i>SGCE</i> in Myoklonus-Dystonie Familien .....	7
1.5.3	Das Protein Epsilon-Sarkoglykan ( $\epsilon$ -SG) .....	8
1.5.4	Spektrum der <i>SGCE</i> -Mutationen bei M-D .....	10
1.5.5	Maternales genomisches Imprinting des <i>SGCE</i> -Gens.....	12
1.5.6	Psychiatrische Erkrankungen bei M-D .....	12
2	Untersuchungstechniken für psychiatrische Erkrankungen .....	15
2.1	Das M-CIDI-Instrument .....	15
2.2	Validierung des M-CIDI gegenüber klinisch-psychiatrischen Diagnosen .....	17
3	Fragestellung.....	20
4	Probanden und Methoden.....	22
4.1	Molekulargenetische Untersuchungen .....	22
4.1.1	DNA-Isolierung .....	23
4.1.2	Bestimmung von <i>SGCE</i> -Mutationen durch direkte Sequenzierung .....	24
4.1.3	Polymerasekettenreaktion (PCR) aus genomischer DNA.....	24
4.1.4	Sequenzierung nach der Dideoxy-Methode .....	25
4.1.5	Bestimmung von Veränderungen der Gendosis durch quantitative PCR .....	25
4.2	Das Erhebungsinstrument Münchener Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI).....	26
4.2.1	Validität und Reliabilität des M-CIDI .....	30
4.2.2	Patientenrekrutierung und klinisch-neurologische Untersuchung .....	32
4.2.3	Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.....	33
4.2.4	Interviewer-Training und standardisierte Durchführung der Interviews.....	33
4.2.5	Praktisches Vorgehen bei Telefoninterviews .....	34
4.2.6	Praktisches Vorgehen bei persönlichen Interviews.....	35
4.2.7	Datenauswertung mit dem DIA-X-Out Tool.....	36
4.2.8	Klassifikation nach DSM-IV und ICD-10.....	36
4.2.9	Zusammenstellung aller Ergebnisse und Gruppierung nach dem genetischen Status .....	36
4.2.10	Kontrollgruppe aus dem Bundesgesundheitsurvey .....	37
4.3	Statistische Auswertung .....	37
4.3.1	Odds Ratio .....	38
5	Ergebnisse: .....	40



5.1	Rekrutierung und Durchführung der Studie.....	40
5.2	Ergebnisse der molekulargenetischen Analysen der Probanden.....	42
5.3	Ergebnisse der Sektionen des M-CIDI-Interviews:.....	44
5.3.1	Sektion D – Angststörungen.....	45
5.3.1.1	Agoraphobie ohne Panikstörung: .....	45
5.3.1.2	Panikstörung mit Agoraphobie: .....	47
5.3.1.3	Generalisierte Angststörung:.....	49
5.3.1.4	Spezifische Phobie Blut-Typus:.....	50
5.3.1.5	Spezifische Phobie Tier-Typus:.....	51
5.3.1.6	Spezifische Phobie Umwelt-Typus:.....	53
5.3.1.7	Soziale Phobie: .....	54
5.3.1.8	Spezifische Phobie vom Situativen-Typus: .....	56
5.3.1.9	Übersicht über den Vergleich Kontrollgruppe GHS-MS vs. Myoklonus-Dystonie Familien für die Sektion D .....	58
5.3.1.10	Major Depression: .....	60
5.3.1.11	Dysthyme Störung:.....	61
5.3.1.12	Sektion F – Hypomanie, Manie, Bipolare Störung .....	62
5.3.1.13	Übersicht über den Vergleich Kontrollgruppe GHS-MS vs. Myoklonus-Dystonie Familien für die Sektionen E/F .....	62
5.3.2	Sektion I – Störungen durch Alkohol .....	63
5.3.2.1	Alkoholmissbrauch: .....	63
5.3.2.2	Alkoholabhängigkeit ± Alkoholmissbrauch .....	63
5.3.2.3	Übersicht über den Vergleich Kontrollgruppe GHS-MS vs. Myoklonus-Dystonie Familien für die Sektion I.....	65
5.3.3	Sektion K – OCD, Zwangsstörungen .....	66
5.3.4	Sektion L – Medikamenten- und Drogenabhängigkeit und –missbrauch .....	67
5.3.5	Übersicht über die Manifestationsalter der psychiatrischen Komorbidität.....	68
6	Diskussion – Psychiatrisches Komorbiditätsmuster der MYoklonus-Dystonie.....	69
6.1	Angsterkrankungen und das <i>SGCE</i> -Gen .....	69
6.1.1	Soziale Phobien .....	70
6.1.2	Andere Phobien.....	74
6.1.3	Panikstörung + Agoraphobie .....	75
6.2	Zwangserkrankung (Obsessive compulsive disorder, OCD).....	76
6.3	Affektive Störungen und Major Depression .....	80
6.4	Abhängigkeit und Missbrauch von Alkohol oder Substanzen: .....	81
6.5	Einordnung der nicht-manifestierenden <i>SGCE</i> Mutationsträger .....	85
6.6	Stellerwert des Krankheitsbeginns in der Kindheit die psychiatrische Komorbidität .....	87
6.7	Methodische Fragen.....	89
6.7.1	Validität und Reliabilität des M-CIDI .....	92

7	Zusammenfassung.....	93
8	Literaturverzeichnis: .....	96
9	Danksagung .....	103
10	Stammbäume .....	105
11	Fragenliste.....	109

## Abkürzungen:

GHS-MHS	German Health Survey -Mental Health Supplement
DANN	Desoxyribonukleinsäure
$\epsilon$ -SG	Epsilon-Sarkoglykan (Protein)
M-D	Myoklonus-Dystonie
PCR	Polymerasekettenreaktion
qPCR	Quantitative Polymerasekettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
<i>SGCE</i>	Epsilon-Sarkoglykan (humanes Gen)
<i>sgce</i>	Epsilon-Sarkoglykan (murines Gen)
<i>SGCE</i> -MD	<i>SGCE</i> -Mutationsträger mit Bewegungsstörung
<i>SGCE</i> -KM	<i>SGCE</i> -Mutationsträger ohne Myoklonus-Dystonie
NL	Normalperson
AA	Alopecia areata
CD	Cervikale Dystonie

## Schreibweisen:

Myoclonus-Dystonia  
Myoklonus-Dystonie



# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Entwicklung des Krankheitskonzepts von Bewegungsstörungen**

In den vergangenen 100 Jahren hat sich die wissenschaftliche Meinung über die Ätiologie von Bewegungsstörungen, also über Erkrankungen wie Tremores, Dystonien oder Myoklonien vollkommen gewandelt. So betonte noch Schwalbe in einer frühen Fallbeschreibung eines Patienten mit einer zervikalen Dystonie (Schiefhals) im Jahr 1908 (Schwalbe 1908) die „hysterischen Symptomen“ des Falles. Als Erklärungsmodell für Bewegungsstörungen hinreichend und plausibel erschienen damals die psychoanalytischen Hypothesen Freuds. Bewegungsstörungen wurden demnach nicht als neurologische Krankheiten betrachtet, sondern als Somatisierung psychischer Konflikte angesehen. Wichtige, schon von Schwalbe, Oppenheim 1911 oder Davidenkow (Schwalbe 1908; Oppenheim 1911; Quinn 1996 01-1101) beschriebene klinische Symptome wie eine positive Familienanamnese, das Auftreten nach einer schweren Infektion oder Meningitis, eine Ausbreitung der Dystonie im Krankheitsverlauf oder ein gleichzeitiges Auftreten von Myoklonien und Dystonien in derselben Körperregion wurden jahrzehntelang nicht ausreichend beachtet.

Erst durch den Nachweis von Basalganglienläsionen bei Hemidystonien (Marsden, Obeso et al. 1985 R-07-1754) rückten in der Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts Dystonien wieder in das Blickfeld forschender Neurologen. Seither verfolgt die neurologische Forschung zum einen die Aufdeckung der hirnorganischen und genetischen Ursachen von Bewegungsstörungen.

Allerdings wurde auch zunehmend klar, dass bei bis zu 50% der Dystonie-Patienten auch nach modernen Kriterien eine psychiatrische Diagnose zu stellen ist. Zu den komorbiden Störungen zählen v.a. Depressionen, Phobien und Zwangserkrankungen (Gundel, Wolf et al. 2001 R-02-1122) (Bihari, Hill et al. 1992 R-06-1018; Heiman, Ottman et al. 2004 R-05-1785).

## **EINLEITUNG**

Erst durch Identifizierung genetischer Ursachen für Dystonien wurde es möglich psychiatrische Komorbidität bei Probanden mit einer einheitlichen, genetischen Ätiologie ihrer Erkrankung zu untersuchen und Mutationsträgern und gesunde Angehörige zu vergleichen. In der vorliegenden Arbeit werden entsprechend diesem Prinzip Familien mit genetisch- bedingter Myoklonus-Dystonie untersucht.

Der Begriff M-D (Myoklonus-Dystonie) (DYT11, OMIM 159900 ) bezeichnet ein Dystonie-Plus-Syndrom, wodurch eine kleine Gruppe von Erkrankungen charakterisiert ist, die durch die Kombination der Dystonie mit anderen Bewegungsstörungselementen nicht zu den primären idiopathischen Torsionsdystonien gerechnet werden kann, die aber bei fehlenden strukturellen und neurodegenerativen Ursachen auch nicht der Gruppe sekundärer Dystonien zugerechnet werden können.

Historisch wurden M-D Patienten zunächst nur unzureichend von anderen Erkrankungen differenziert und dadurch unterschiedlich klassifiziert, z.B. als myoklonische Dystonie oder als hereditärer essentieller Myoklonus.

Im Folgenden soll zunächst auf die nosologische Unterscheidung Myoklonien und Dystonien eingegangen werden.

### **1.2 Klinisches Symptom „Dystonie“**

Als Dystonie bezeichnet man ein „Zustand anhaltender unwillkürlicher Muskelkontraktionen, welche repetitive oder verzerrende Bewegungen oder eine abnormale Körperhaltung verursachen" (Fahn, Bressman et al. 1998).

## **EINLEITUNG**

Die Diagnose von Dystonien basiert somit zunächst auf der klinischen Beobachtung von unwillkürlichen Bewegungen. Dystonien sind dabei durch die Geschwindigkeit, Dauer, örtliche und zeitliche Verteilung der Bewegung gekennzeichnet und hierdurch gegen andere Bewegungsstörungen wie Chorea oder Myoklonus abgrenzbar (Gasser 1998 01-1107). Dystonien weisen jedoch nicht nur tonische sondern oft auch repetitive, phasische Bewegungselemente auf. Dominieren die phasischen Elemente der Bewegungsstörung, können diese Dystonien choreoathetoiden Störungen ähneln. Häufig treten Dystonien als klinische Symptome bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson oder bei spinocerebellären Ataxien auf. Auch die Verursachung durch strukturelle Läsionen der Basalganglien nach hypoxischer Hirnschädigung oder ischämischem Schlaganfall ist typisch.

Dagegen treten idiopathische Dystonien entweder isoliert oder mit spezifischen zusätzlichen neurologischen Symptomen als sog. „Dystonie-Plus-Syndrome“ auf, zu denen die Myoklonus-Dystonie (DYT11) gerechnet wird.

### **1.3 Klinisches Symptom „Myoklonus“**

Myoklonien sind plötzlich auftretende unwillkürliche, kurz dauernde Muskelkontraktionen (meist 100-200 ms), die entweder als positiver Myoklonus mit Bewegungseffekt oder als kurze Unterdrückung tonischer Muskelaktivität imponieren (negativer Myoklonus, Asterixis). Myoklonien können irregulär oder rhythmisch auftreten und sind im Gegensatz zu Tics auch nicht für kurze Zeit willkürlich unterdrückbar. Die Lokalisation der Muskelzuckungen kann von fokal bis generalisiert stark variieren. Auf der Basis von elektrophysiologischen Kriterien werden kortikale Myoklonien, bei denen EEG-Veränderungen als Korrelat der Myoklonien auftreten, von subkortikalen Myoklonien unterschieden, bei denen diese Veränderungen fehlen.

## **EINLEITUNG**

Für Myoklonus-Dystonie Patienten ist neben den selteneren multifokalen oder generalisierten Verteilungsmustern v.a. eine Lokalisation der Myoklonien im Bereich des Halses, der oberen Extremität und des Rumpfes typisch. Bei der Mehrheit aller M-D-Patienten sind Myoklonien das Hauptsymptom der Erkrankung (Klein, Schilling et al. 2000 01-1067; Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059; Asmus, Zimprich et al. 2002 R-02-1186). Seltener sind Myoklonien im Gesicht oder an den Beinen. Die Zuckungen traten synchron oder asynchron in unterschiedlichen Muskelgruppen auf, wobei bei vielen Patienten eine Seitenbetonung der Symptomatik zu verzeichnen ist.

Die Myoklonien verschlimmern sich gewöhnlich bei willkürlichen, gerichteten Bewegungen. Sie schränken die Patienten im täglichen Leben insbesondere bei häufigen Tätigkeiten wie dem Trinken aus einem Glas, dem Essen mit Besteck oder beim Versuch zu Schreiben oder zu Zeichnen stark ein. Ein Zunahme der Muskelzuckungen ist häufig unter und nach körperlicher Anstrengung auffällig. Bei machen Patienten konnte die Schwere der M-D auch durch Müdigkeit oder Angst verstärkt werden (Gasser 1998 01-1107).

Elektrophysiologisch sind besonders kurz andauernde Myoklonien für M-D Patienten typisch, wobei im Gegensatz zu phasischen Muskelzuckungen bei Torsionsdystonien auch EMG-Entladungen (sog. „Bursts“) einer Dauer von 30-50ms (Bereich 25-256ms) bei M-D Patienten registriert werden können (Quinn 1996 01-1101; Roze, Apartis et al. 2008 R-08-1352) (s. auch Tabelle 1). Allerdings konnte bisher nicht gezeigt werden, dass elektrophysiologische Charakteristika der Myoklonien eine Unterscheidung von M-D Patienten mit nachweisbarer Mutation und Mutations-Negativen erlaubt. Grund hierfür ist, dass bei den meisten Patienten sowohl die für M-D typischen kurzen Myoklonien aber auch länger andauernde registriert werden können (Roze, Apartis et al. 2008 R-08-1352).



## **EINLEITUNG**

### **1.4 Phänotyp der Myoklonus-Dystonie, DYT11**

Die autosomal-dominant vererbte Myoklonus-Dystonie ist klinisch durch unwillkürliche, plötzliche myoklonische Zuckungen und durch fokale oder segmentale Dystonien charakterisiert (Gasser 1998 01-1107). In der Regel weist die Krankheit einen gutartigen, nicht chronisch progredienten Verlauf auf, wobei eine phasenweise Zunahme der Symptome in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter häufiger beobachtet wird. Bei einem Teil der Patienten nehmen jedoch vor allem die Dystonien aber auch die Myoklonien im Verlauf des Lebens deutlich ab.

Bei den meisten Patienten ist die M-D stark alkohol-responsiv (Asmus and Gasser 2004 R-04-1435; Tezenas du Montcel, Clot et al. 2006 R-05-1655). Klinische, chemische und bildgebende Untersuchungen zeigen typischerweise keine Auffälligkeiten. Der Erkrankungsbeginn der Bewegungsstörung liegt meist in der ersten bis zweiten Lebensdekade (Asmus and Gasser 2004 R-04-1435). Die Geschlechtsverteilung der Betroffenen entsprach einem Verhältnis von 1:1. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Myoklonien lag dabei in einer Studie zum Phänotyp der M-D Patienten bei 5,4 Jahren, das der Dystonie bei 8,8 Jahren (Asmus, Zimprich et al. 2002 R-02-1186). Manifestiert sich die M-D vor dem 5. Lebensjahr, so sind die Beine zunächst stärker als die Arme betroffen und das vorrangige Symptom ist eine Gangstörung (Asmus, Langseth et al. 2009 R-09-1001).

In einigen Familien war schon vor der Klonierung von *SGCE* (Epsilon-Sarkoglykan) als Krankheitsgen durch eine Analyse des Erbgangs festzustellen, dass praktisch alle Kinder betroffener Frauen keine M-D Symptome zeigten. In der nachfolgenden Enkelgeneration hatten jedoch die Kinder von Männern wieder ein 50%iges Risiko an M-D zu erkranken. Diese Beobachtung kann durch das Phänomen des maternalen genomischen Imprinting des *SGCE* erklärt werden.

## **EINLEITUNG**

Einige Patienten zeigen psychiatrische Auffälligkeiten, deren genaue Analyse Gegenstand der vorliegenden Arbeit war. Auf die entsprechenden Voruntersuchungen wird einleitend in Abschnitt 1.5.6 eingegangen.

### **1.5 Untersuchungen zur Genetik der M-D**

Die Myoklonus-Dystonie (M-D) tritt sowohl sporadisch aber auch familiär gehäuft auf. Die Erkrankung wird autosomal-dominant mit reduzierter Penetranz vererbt (Quinn 1996 01-1101).

#### **1.5.1 Mutationen im TorsinA- und DRD2-Gen bei M-D**

Auch bei der primären generalisierten Torsionsdystonie mit frühem Erkrankungsbeginn (DYT1, EOPTD) können hyperkinetische, schnelle, phasische Bewegungselemente auftreten. Durch Kopplungsanalysen und insbesondere durch direkte Mutationsanalyse konnte eine Verursachung der Myoklonus-Dystonie durch das *TorsinA*-Gen ausgeschlossen werden (Wahlstrom, Ozelius et al. 1994; Gasser, Bereznai et al. 1996 01-1086; Ozelius, Hewett et al. 1997 R-08-2305). Insbesondere wird in den M-D Familien nicht die 3bp-GAG-Deletion im Exon5 des *TorsinA*-Gens nachgewiesen.

Nur in einer M-D-Familie wurde eine neue 18bp-Deletion im Exon 5 des DYT1-Gens nachgewiesen (Leung, Klein et al. 2001 R-05-1859; Klein, Liu et al. 2002 R-02-1084). Diese Mutation trat jedoch zusammen mit einer Epsilon-Sarkoglykan Mutation auf. Auch der Phänotyp bei den M-D Betroffenen unterschied in allen relevanten klinischen Kriterien nicht von Patienten, die nur eine *SGCE*-Mutation aufwiesen.

## EINLEITUNG

Über eine genomweite Kopplungsanalyse konnten Klein und Mitarbeiter (Klein, Brin et al. 1999 R-07-1443) eine 23cM große Region für M-D auf Chromosom 11q23 identifizieren. Aufgrund der Größe der gekoppelten Region verwendeten die Autoren zusätzlich eine sog. Kandidatengen-Strategie, d.h. sie wählten Gene in der gekoppelten Region nach Wahrscheinlichkeit aus, dass sie nach damaligem Wissensstand eine ZNS-Erkrankung auslösen können. Da einige der Patienten psychiatrische Symptome wie Depression oder Angsterkrankungen aufwiesen und eine dopaminerge Dysregulation eine bekannte Ursache psychiatrischer Erkrankungen ist, wurde das Dopaminrezeptor D2-Gen sequenziert.

Ebenfalls nur in dieser einen Familie wiesen alle M-D Patienten eine heterozygote Missense-Mutation im Exon3 des Dopamin-Rezeptor-2-Gens auf, die zu einem Aminosäure-Austausch von Valin gegen Isoleucin an Position (V154I) führt. Eine funktionelle Auswirkung des Aminosäureaustauschs im Hinblick auf Rezeptoraffinität und Dissoziation konnte zumindest in Zellkulturexperimenten nicht entdeckt werden (Klein, Gurvich et al. 2000 R-02-1187). Mutationen im Dopaminrezeptor D2-Gen konnten jedoch bisher bei keiner weiteren M-D Familie entdeckt werden. In der von Klein et al. beschriebenen Familie wurde im Verlauf auch eine *SGCE*-Mutation entdeckt {Klein, 2002 #288} (s. Abschnitt ).

### **1.5.2 Klonierung des *SGCE* in Myoklonus-Dystonie Familien**

Nygaard et al. untersuchten eine neu identifizierte Myoklonus-Dystonie Familie mit 10 Betroffenen durch genomweite Kopplungsanalyse (Nygaard, Raymond et al. 1999 R-02-1086). Sie entdeckten eine 28cM große gekoppelte Region auf Chromosom 7q21-31 mit einem maximalen Multipoint-Lod Score von 3,91 zwischen Markern D7S657 und D7S796. In dieser Familie waren sowohl Mutationen im *TorsinA*-Gen als auch im *DRD2*-Gen ausgeschlossen worden. Durch Kopplungsanalysen in weiteren vier bzw. acht M-D Familien konnten Asmus und Klein die 7q21-Region als Hauptgenort für M-D bestätigen (Klein, Schilling et al. 2000 01-1067; Asmus, Zimprich et al. 2001 R-02-1095).

## EINLEITUNG

Durch einen Vergleich der gekoppelten Regionen zwischen allen bis dahin publizierten 13 Familien konnte die Kandidatenregion weiter eingeeengt werden {Zimprich, 2001 #166}. Als Ergebnis der Sequenzierung aller im ZNS exprimierter Kandidatengene in der Region konnten heterozygote Punktmutationen im Epsilon-Sarkoglykan-Gen (*SGCE*) als Ursache für M-D festgestellt werden.

### 1.5.3 Das Protein Epsilon-Sarkoglykan ( $\epsilon$ -SG)

Ettinger und McNally klonierten das Epsilon-Sarkoglykan-Gen (*SGCE*) aufgrund seiner Homologie zum damals bereits bekannten Alpha-Sarkoglykan (*SGCA*) (Ettinger, Feng et al. 1997 R-02-1141; McNally, Ly et al. 1998 R-02-1089). Das *SGCE*-Gen besteht aus 12 Exons und umfasst 71kb genomische DNA auf dem Chromosom 7q21.3 zwischen den Markern D7S644 und WI-5810 (McNally, Ly et al. 1998 R-02-1089). Es wird vom Telomer zum Centromer transkribiert. Die flankierenden Gene sind telomerisch PEG10 und centromerisch CASD1 (CAS1 domain containing 1). Vom *SGCE* Gen wird eine 1,7kb große mRNA voller Transkriptlänge generiert, sie umfasste ein offenes Leseraster von 437 Aminosäuren. Die erste beschriebene Spleißvariante, die ein zusätzliches Exon 9b enthält (McNally, Ly et al. 1998 R-02-1089), dessen Sequenz hohe Homologie zu anderen repetitiven intronischen Alu-Sequenzen hat, ist in den meisten Geweben nicht nachweisbar. Daneben existiert eine ubiquitär exprimierte Spleißvariante ohne Exon 2 (Tezenas du Montcel, Clot et al. 2006 R-05-1655), wodurch der extrazelluläre Anteil des Epsilon-Sarkoglykan-Proteins ( $\epsilon$ -SG) ohne Verschiebung des Leserahmes verkürzt wird. Vorwiegend exprimiert wird eine Spleißvariante, bei der Exon 8 übersprungen wird und ein alternatives Exon 11 (Exon11b) transkribiert wird (Yokoi, Dang et al. 2005 R-05-1465). Dies führt zu einem alternativen, verkürzten Karboxyterminus.

*SGCE* ist eines von sechs bekannten Mitgliedern der Sarkoglykan-Genfamilie.  $\epsilon$ -SG wird ubiquitär exprimiert, die Zusammensetzung des multimeren Sarkoglykan-Komplexe als Bestandteil des Dystrophin-Glykoprotein Komplexe (DGC-Komplex) ist jedoch gewebespezifisch.

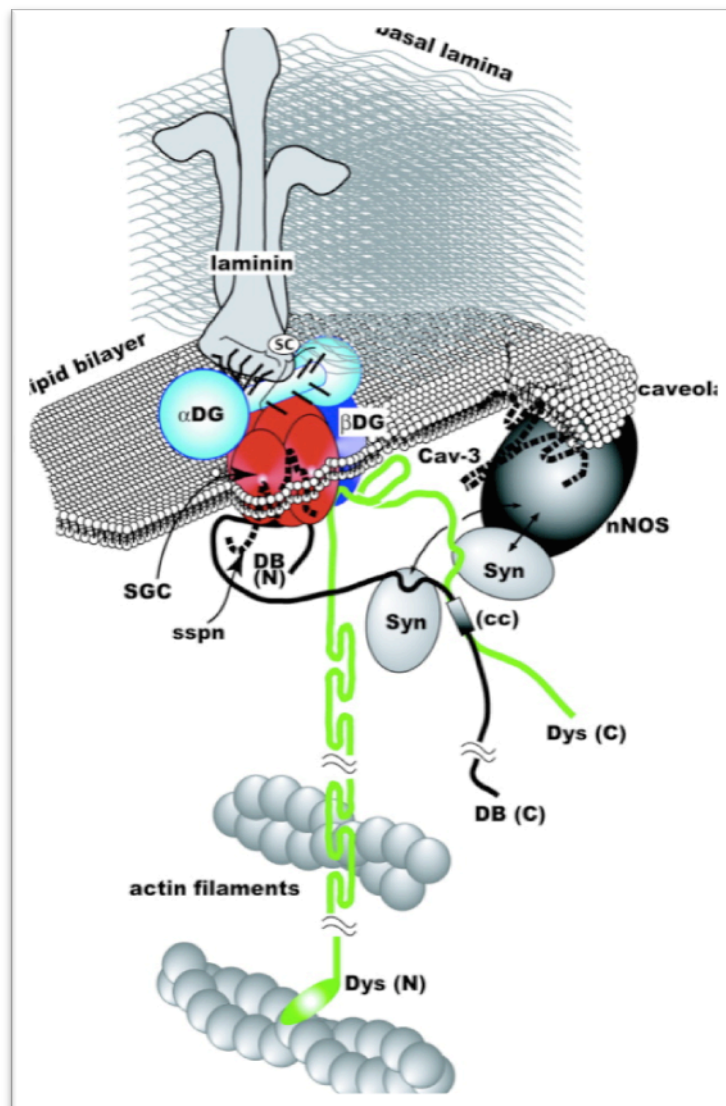
## EINLEITUNG

Mögliche Komplexpartner der Sarkoglykane im DGC-Komplex sind Dystrophin, Alpha und Beta-Dystroglykan, Sarkospan, verschiedene Syntrophin-Isoformen sowie Dystrobrevine. Am besten ist die Funktion des DGC-Komplexes im Muskelgewebe untersucht, da autosomal-rezessive Mutationen der anderen Mitglieder der Sarkoglykan-Genfamilie Gliedergürtel-Muskeldystrophien verursachen. In diesen Geweben ist die Integrität des DGC-Komplexes verantwortlich für die physikalische Verbindung von Aktin-Zytoskelett und extrazellulärer Muskelmatrix (Shi, Chen et al. 2004 R-07-1136). Obwohl  $\epsilon$ -SG in glatter Muskulatur anstelle von Alpha-Sarkoglykan im Sarkoglykankomplex mit den Beta-, Gamma- und Delta-Sarkoglykanen und Sarkospan vorkommen kann, und diesen Komplex auch in der Skelettmuskulatur bildet, scheint *SGCE* nicht als integraler Bestandteil am DGC-Komplex in Muskelzellen beteiligt zu sein (Liu and Engvall 1999; Straub, Ettinger et al. 1999 R-02-1140) (Barresi, Moore et al. 2000 R-06-1175). Eine Muskel- oder Kardiomyozytenpathologie konnte bei M-D Patienten trotz der hohen Homologie des *SGCE* zum *SGCA* bioptisch und proteinchemisch nicht festgestellt werden (Hjermind, Vissing et al. 2008 R-08-1194).

Die genaue Zusammensetzung des Sarkoglykan-Komplexes in Neuronen sowie die gewebespezifischen Interaktionspartner wurden bisher nicht untersucht. Somit blieb bisher auch unerklärt, in welchem Kontext anderer Moleküle des Gehirns der Funktionsverlust von  $\epsilon$ -SG M-D verursacht.

## EINLEITUNG

### 1.5.4 Spektrum der SGCE-Mutationen bei M-D



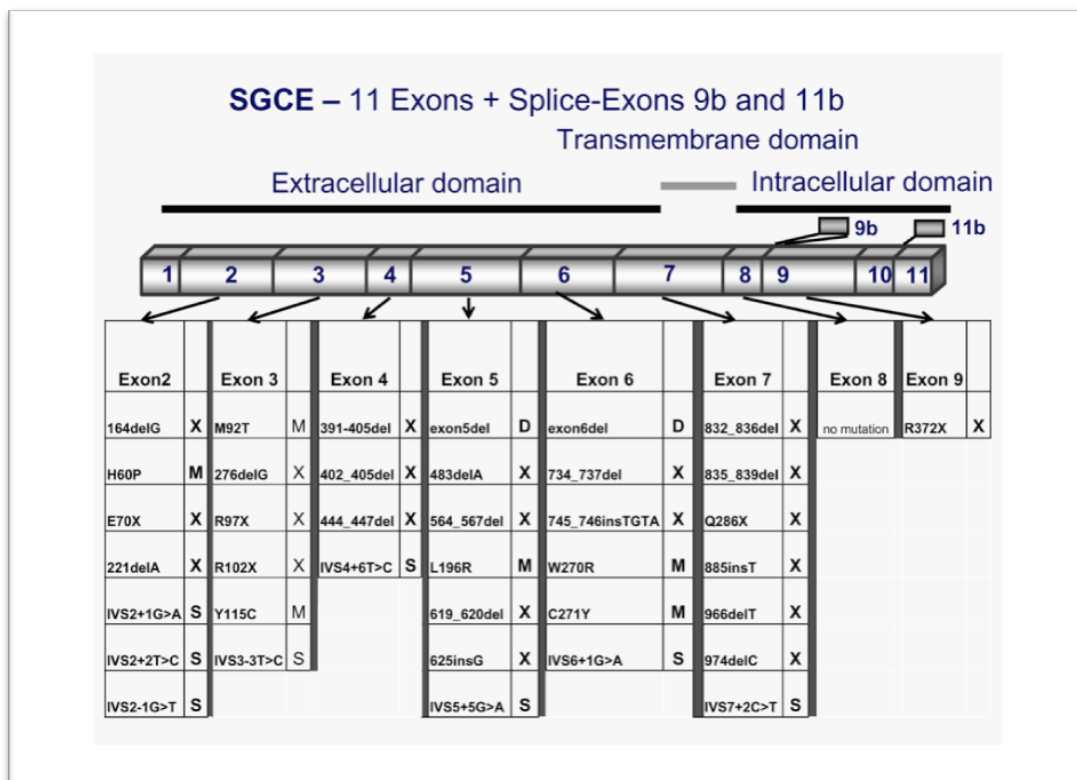
**Abbildung 1.1** Der Dystrophin-Glykoprotein Komplex. Der Komplex verbindet das Zytoskelett (Aktinfilamente) mit der Basallamina. Abbildung aus (Ozawa, Mizuno et al. 2005 R-07-1139).  
In grün: Dystrophin (Dys), in lila: beta-Dystroglykan (b-DG),  
in hellblau: alpha-DG,  
in rot: Sarkoglykan-Komplex. Cav-3 = Caveolin, alpha-Dystrobrevin = DB, Neuronale NO-Synthase = nNOS, Sarkospan = sspn, Syntrophin = syn.

Alle bisher identifizierten Epsilon-Sarkoglykan Mutationen waren heterozygot. Hierin liegt ein wesentlicher Unterschied zu den autosomal-rezessiven Muskeldystrophien, welche durch die anderen Mitglieder der Sarkoglykan-Genfamilie verursacht werden und bei denen homozygote oder compound-heterozygote Mutationen vorliegen.

## EINLEITUNG

Alle bisher identifizierten Mutationen liegen vor oder in der Transmembran-Domäne des  $\epsilon$ -SG (Überblick über eine Auswahl von SGCE-Mutationen bei M-D Patienten in Abbildung 1.2)

Missense-Punktmutationen wurden bisher nur bei wenigen Patienten in den Exons 2,3, 5 und 6 beschrieben. Zumindest für die Mutationen H60P, H60R und L196 R konnten Esapa und Mitarbeiter in Zellkulturexperimenten zeigen, dass der Transport des mutierten  $\epsilon$ -SG im endoplasmatischen Retikulum von COS7-Zellen gestört war, die Proteine nicht in die Zellmembran eingeschleust werden konnten und deshalb vorzeitig vom Proteasom-System abgebaut wurden (Esapa, Waite et al. 2007 R-07-1038). Diese Befunde belegen ebenfalls, dass auch die Missense-Mutationen einen Funktionsverlust von  $\epsilon$ -SG induzieren und keinen sog. „dominant-negativen“ Effekt ausüben, also z.B. die Zusammenlagerung des Sarkoglykan-Komplexes hemmen.



**Abbildung 1.2** Übersicht über publizierte Mutationen im SGCE-Gen bei Myoklonus-Dystonie Patienten. Die Mehrzahl der Mutationen liegt vor oder in der Transmembran-Domäne des  $\epsilon$ -SG. Die Nonsense-Mutationen R97X und R102X wurden unabhängig in mehreren Familien identifiziert. aus (Asmus and Gasser 2009 R-09-1359)

## **EINLEITUNG**

### **1.5.5 Maternales genomisches Imprinting des SGCE-Gens**

Bei M-D Patienten konnten bei autosomal-dominantem Erbgang nur heterozygote SGCE-Mutationen nachgewiesen werden. Eine Analyse der Stammbäume von M-D Familien offenbarte jedoch, dass praktisch ausschließlich Kinder erkrankter Mütter trotz SGCE-Mutationsnachweises keine Myoklonus-Dystonie zeigten. Die Penetranz der Erkrankung war somit abhängig vom Elternteil vom dem die Mutation ererbt wurde massiv reduziert (sog. „Parent-of-origin“-Effekt).

Derartige genetische Phänomene sind durch genomisches Imprinting zu erklären, was auch für das SGCE-Gen experimentell belegt werden konnte: die maternalen Allele des Gens sind bei praktisch allen Menschen durch Promotor-Methylierung (CpG-Dinukleotide) inaktiv (Muller, Hedrich et al. 2002 R-02-1085; Grabowski, Zimprich et al. 2003 R-03-1114). Trägt das maternale Allel die Mutation, wird die Funktion durch das intakte paternale gewährleistet. Liegt die Mutation auf dem paternalen Allel, so ist praktisch kein funktionsfähiges Protein mehr vorhanden, da auch hier das maternale Allel inaktiv bleibt.

Für die vorliegende Arbeit war das Vorhandensein asymptomatischer Mutationsträger besonders interessant, da in einer Studie die Hypothese aufgestellt wurde, dass psychiatrische Komorbidität eine Minimalvariante der M-D auch in Abwesenheit der Bewegungsstörung sein könnte (Saunders-Pullman, Shriberg et al. 2002 02-1063).

### **1.5.6 Psychiatrische Erkrankungen bei M-D**

Das Vorhandensein psychiatrischer Erkrankungen bei Patienten mit Myoklonus-Dystonie wurde schon vor der Klonierung des Krankheitsgens Epsilon-Sarkoglykan beschrieben.

In drei von fünf bis 2001 publizierten Arbeiten (Nygaard, Raymond et al. 1999 R-02-1086; Klein, Schilling et al. 2000 01-1067; Scheidtmann, Muller et al. 2000 01-1080) wurden bei M-D Patienten Diagnosen wie Depression, Angststörung, Phobien, Alkoholabhängigkeit und Persönlichkeitsstörungen genannt. Nur in einer Arbeit wurde die Diagnose explizit operationalisiert nach DSM-IV gestellt (Scheidtmann, Muller et al. 2000 01-1080).



## EINLEITUNG

Seit der Klonierung von *SGCE* als Krankheitsgen wurden bis April 2009 insgesamt über 50 Arbeiten veröffentlicht, in denen *SGCE*-Mutationsträger beschrieben werden. Nur drei Forschergruppen untersuchten die psychiatrische Komorbidität systematisch mit dem DIGS- und Y-BOCS-Fragebogen (Doheny, Danisi et al. 2002 R-02-1081; Doheny, Brin et al. 2002 R-03-1079), nach DSM-IV Kriterien (Marechal, Raux et al. 2003 R-05-1445) sowie mit dem auch in der vorliegenden Arbeit verwendeten M-CIDI-Instrument (Saunders-Pullman, Shriberg et al. 2002 02-1063) (Hess, Raymond et al. 2007 R-07-1050). In 36 weiteren Arbeiten wurde die psychiatrische Komorbidität aufgrund der klinischen Untersuchung diagnostiziert. Die Diagnosen reichten von Angst- und Zwangsstörungen bis hin zu vereinzelt Suizidversuchen aufgrund depressiver Störungen. Die häufigste Komorbidität in diesen Arbeiten war ein Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit, wobei aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht abschließend geklärt werden konnte, ob es sich hierbei um eine Folge des kontinuierlichen „therapeutischen“ Einsatzes bei der alkohol-responsiven Bewegungsstörung handelt.

Die bisher umfangreichste Darstellung psychiatrischer Komorbidität bei *SGCE*-Mutationsträgern und ihren Familienangehörigen wurde von der Arbeitsgruppe von Saunders-Pullman et al. vorgelegt (Hess, Raymond et al. 2007 R-07-1050):

In dieser Studie wurden alle Teilnehmer mittels der computerisierten Version des M-CIDI in den Diagnosekategorien Zwangsstörung (obsessive compulsive disorder = OCD), Angsterkrankungen, affektive Störungen und Substanz- bzw. Alkoholmissbrauch (-abhängigkeit) untersucht. Hier zeigte sich eine Assoziation dieser psychiatrischen Krankheitsbilder mit der *SGCE*-Mutation.

Bei *SGCE*-Mutationsträgern ohne Bewegungsstörung (fast ausschließlich nach maternalen Transmission bedingt durch maternales genomisches Imprinting des *SGCE*-Gens), war aufgrund der kleinen Fallzahl nur ein Trend zur Assoziation zu verzeichnen.

## EINLEITUNG

	SGCE-Mutationsträger				Keine SGCE-Mutation	Kontroll-Population
	Mit M-D N=20	%	Non-MD N=10	%	N=34	%
Zwangsstörung	5	25.0	0		1.0	3.0
Generalisierte Angststörung	4	20.0	0		4	11.8
“Major affective disorders”* (rezidiv. Depression und bipolare Störung)	5	25.0	2	20.0	6	17.6
Alkoholmißbrauch ohne Abhängigkeit	4	30.1	4	40.0	6	20.7
Alkoholabhängigkeit	7	35.0	0		5	14.7
Substanzmißbrauch ohne Abhängigkeit	3	16.7	1	10.0	1	3.3
Substanzabhängigkeit	2	10.0	0		4	11.8

**Tabelle 1.1** Prävalenz von bestimmten psychiatrischen Störungen in Familien mit M-D Patienten verglichen mit Kontrollpopulationen. M-D: SGCE-Mutationsträger mit Bewegungsstörung  
Non-MD = SGCE-Mutationsträger ohne Bewegungsstörung \* für Major Depression nach DSM-IV

Alle Diagnosen waren signifikant häufiger als die für die US-amerikanische Bevölkerung bekannten Prävalenzen.

## **2    UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN FÜR PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN**

Die Myoklonus-Dystonie gehört mit einer geschätzten Prävalenz von ungefähr 1-2 Patienten pro 10<sup>6</sup> zu den seltenen erblichen Erkrankungen (Asmus, Devlin et al. 2007 R-07-1480). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erscheinen populations-basierte Untersuchungen a priori weder sinnvoll noch durchführbar. Eine realistische Rekrutierungsstrategie stellt die Rekrutierung von Indexpatienten über klinische Spezialambulanzen bzw. deren assoziierte Labors, welche die genetische Testung auf *SGCE*-Mutationen durchführen dar. Dieses Verfahren impliziert, dass die Index-Patienten und ihre Familien weit verstreut über den gesamten deutschsprachigen Raum wohnhaft sind. Nur ein Teil der Patienten kann daher am Zentrum der Untersuchung, der Neurologischen Klinik, München-Grosshadern, direkt und persönlich auf psychiatrische Erkrankungen untersucht werden. Für den Rest der Patienten wurde das Untersuchungsverfahren des Telefoninterviews gewählt.

### **2.1    Das M-CIDI-Instrument**

Das Münchener Composite International Diagnostic Interview-Instrument wurde entwickelt, um unabhängig von Ort und Verfügbarkeit von erfahrenen Ärzten für Kohorten psychiatrische Diagnosen nach ICD oder DSM zu erheben.

Notwendig ist nur das Vorhandensein von Interviewern, die ein validiertes Untersucher-/Interviewertraining absolviert haben müssen. Die Diagnosestellung erfolgt dann nach operationalisierten Kriterien mit den psychiatrischen Diagnosealgorithmen ICD und DSM.

Durch die ständige Weiterentwicklung dieser Untersuchungsinstrumente in den 90er Jahren, konnte das anfängliche Problem eingeschränkter Retest-Reliabilität gelöst werden. Neben Modifikationen bestimmter Interviewabschnitte wurde v.a. auf eine Maximierung der Standardisierung der Interviewdurchführung geachtet. Die Ergebnisse auch großer epidemiologischer Studien mit dem M-CIDI werden aktuell allgemein als valide angesehen, wenngleich fortgesetzt weitere Verbesserungsmöglichkeiten und die Zahl der falsch positiv oder negativ eingeordneten Probanden diskutiert werden.

## UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN FÜR PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN

Nachdem zunächst Mitte der 80er Jahre noch vorwiegend gedruckte Versionen dieser Instrumente angewandt wurden, verlagerte sich aufgrund der großen Flexibilität von Datengenerierung, Datenauswertung und Austausch auf eine Software-Version des CIDI.

Bei diesen ständig in Details fortentwickelten Versionen können entweder alle Hauptdiagnosen des ICD/DSM in Form von Sektionen abgefragt werden oder durch spezifische Voreinstellungen studienspezifische Sektionskonfigurationen eingestellt werden. Das M-CIDI-Interview als modernes Untersuchungsinstrument enthält sowohl kategoriale (Art der Diagnose) als auch dimensionale (Schweregrad der Ausprägung) Elemente.

Um das Interview nicht unnötig zeitlich auszudehnen ist jede der Sektionen, die bestimmte Krankheitsgruppen abfragen, gegliedert in sog. „Eingangsfragen“, die mit hoher Sensitivität bei positiver Beantwortung dazu führen, dass das jeweilige Diagnosemodul aufgerufen und weitere differenzierende diagnostische Fragen gestellt werden. Werden die Eingangsfragen vom Probanden verneint, so wird das jeweilige Modul übersprungen und die Eingangsfragen für die nächste Erkrankungsgruppe gestellt.

Grundlagen der gestellten Fragen sind die operationalisierten Kriterien des ICD-10 bzw. des DSM-IV. Die Auswertung der Antworten der Probanden erfolgt automatisiert durch den Auswertalgorithmus „DIA-X OUT“ mit dem die Diagnosen eines individuellen Patienten berechnet werden.

Gerade für epidemiologische Fragestellungen oder für die systematische Untersuchung von weit verstreut wohnenden Patienten hat sich dieses Test-Instrument, das auch in einer computerisierten Form vorliegt bewährt. Das M-CIDI-Instrument in seiner computerisierten Version als DIA-X Interview (Fa. Swets-Zeitlinger) fand somit in epidemiologischen Studien wie dem Bundesgesundheitsurvey 1998/1999 Anwendung, welche erstmals repräsentative Daten über psychiatrische Diagnosen in der deutschen Bevölkerung lieferten (Jacobi, Wittchen et al. 2004 R-09-1330).

## 2.2 Validierung des M-CIDI gegenüber klinisch-psychiatrischen Diagnosen

Das CIDI-Instrument lieferte in verschiedenen Studien anfänglich gerade im Vergleich zum Gold-Standard der klinischen Diagnosestellung durch mit dem ICD oder DSM-System erfahrenen Psychiatern oder Psychologen stark variierende Ergebnisse. Diese Variationen waren lange Gegenstand heftiger Fachdiskussionen. Die Ursachen hierfür erschienen vielfältig. Ein entscheidender Faktor war sicherlich, dass Altersgruppen bzw. der Zeitpunkt zu dem die Studien durchgeführt wurden zwischen den einzelnen Untersuchungen schwankten und somit gerade in 12-Monats Querschnittsuntersuchungen Schwankungen auch bedingt durch Veränderungen der Diagnosehäufigkeit in den untersuchten Gruppen waren.

Fast alle Untersuchungen hatten bei genauer Betrachtung das CIDI-Instrument scheinbar unerheblich modifiziert indem Diagnosen hinzugefügt, weggelassen oder verändert wurden. Einige Studien haben auch die Auswertalgorithmen und die Schwellen zur Diagnose einer psychiatrischen Störung verändert. Selbst die Reihenfolge der Abfrage der Sektionen, die Variation der Zahl der gestellten Fragen oder die Hilfestellung bei der Beantwortung der Fragen durch den Untersucher können nicht unerhebliche Einflüsse auf die Ergebnisse haben und einen erheblichen systematischen Fehler auslösen (Jacobi 2007).

Die große Streitfrage zwischen M-CIDI-Befürwortern und –Gegnern ist, ob standardisierte Diagnosemethoden zu viele „falsch Positive“ liefern. Dies würde dazu führen, dass die Personen, die allein aufgrund des Interviews eine Diagnose erhalten jedoch einer „sinnlosen“, artifiziellen Kategorie angehören, da sie nicht signifikant klinisch krank sind. Die Gegenfrage der M-CIDI-Befürworter in diesem Kontext lautet dagegen wie viele „falsch Negative“ gehen aus der allein klinischen Untersuchung hervor. Letztendlich kann diese Streitfrage aktuell nicht letztgültig beantwortet werden. Die Wahl der psychiatrischen Untersuchungstechnik muss in Kenntnis der Limitationen der Methoden für die individuelle Fragestellung angepasst werden.

## UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN FÜR PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN

Gerade die Verbesserungen der letzten M-CIDI-Versionen haben zu einer zunehmenden Konvergenz der Ergebnisse der CIDI-Interviews mit anderen Diagnosealgorithmen geführt.

Die früheren Validitätsprobleme wurden weitestgehend beseitigt (Kessler, Wittchen et al. 1998 R-09-1329) (Wittchen, Höfler et al. 1999 R-09-1332).

Gerade in den letzten Jahren wurden einige Studien mit dem M-CIDI-Instrument durchgeführt, die ähnlich der Fragestellung der vorliegenden Studie Prävalenzen für psychiatrische Störungen in einer definierten Probandenpopulation untersuchten.

Neben der amerikanischen Studie mit Mutations-positiven *SGCE*-Patienten (Hess, Raymond et al. 2007 R-07-1050) wurde mit einem ganz ähnlichen experimentellen Ansatz unlängst eine Studie zu psychiatrischer Komorbidität bei Akromegalie-Patienten veröffentlicht (Sievers, Dimopoulou et al. 2009 R-09-1192). Hier diente eine Gruppe mit 81 Akromegalie-Patienten als Untersuchungskohorte während die Kontrollen aus 3281 Patienten mit einer chronischen somatischen Störung bzw. 430 Patienten ohne eine solche Erkrankung bestanden. Die Kontrolleguppe war aus den Daten des Mental Health Supplements des Bundesgesundheits surveys entnommen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Akromegalie verglichen mit anderen chronisch Kranken ein erhöhtes Risiko von affektiven Störungen sowohl in der 12-Monats- als auch in der Lebenszeitanalyse aufwiesen (Sievers et al., 2009). Ähnliche Studien liegen auch zur psychiatrischen Komorbidität von Restless-Legs-Syndrom vor (Winkelmann, Prager et al. 2005 R-05-1307).

Auch große epidemiologische Untersuchungen zu intrafamiliären Risikofaktoren der Entstehung z.B. von Panikstörungen +/- Agoraphobie konnten mit dem M-CIDI-Instrument durchgeführt werden. So berichteten Nocon und Mitarbeiter (Nocon, Wittchen et al. 2008 R-08-2116) in einer aufwendigen Langzeitstudie an insgesamt über 3000 Jugendlichen über ein erhöhtes Risiko für Panikattacken oder -störungen +/- Agoraphobie bei erkrankten Eltern mit dieser Diagnose. Interessanterweise zeigte sich in den Familien mit betroffenen Eltern und Kindern im Vergleich kein früherer Symptombeginn.

## **UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN FÜR PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN**

Diese Studien belegen, dass mit dem optimierten M-CIDI-Interview eine valide Aussage über relevante psychiatrische Komorbidität getroffen werden kann.

### 3 FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit sollten nun Patienten mit Myoklonus-Dystonie verursacht durch heterozygote *SGCE*-Mutationen und Ihre Angehörigen aus dem deutschsprachigen Raum sowohl systematisch klinisch-neurologisch als auch genetisch untersucht werden. Zusätzlich sollen alle Studienteilnehmer mittels eines standardisierten operationalisierten Interviews (DIA-X/M-CIDI) auf eine psychiatrische Komorbidität untersucht werden. Ausgewählt wurden sechs Sektionen des DIA-X Interviews, nämlich die Bereiche Angststörung, Depressive Störungen und Manie, Störungen durch Alkohol, Medikamente und Drogen sowie Zwangsstörungen.

Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Bestätigt sich der Befund einer erhöhten Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen bei *SGCE*-Mutationsträgern im Vergleich zu anderen Familienangehörigen ohne *SGCE*-Mutation. Eine derartige psychiatrische Komorbidität wird in einer Studie an *SGCE*-Mutationsträgern aus den USA beschreiben. Auch unter Verwendung des CIDI-Instruments finden die Autoren eine erhöhte Prävalenz von Angst- und Zwangsstörungen (Hess, Raymond et al. 2007 R-07-1050), die auch schon in anderen Einzelfallberichten von M-D-Patienten publiziert war.
- Aufgrund der kleinen Fallzahl der nicht-mutationspositiven Familienangehörigen der M-D Patienten sollte als zweite Vergleichsgruppe eine Kohorte von Patienten aus dem Mental-Health-Survey des Bundesgesundheits surveys (BHS-MHS) dienen.
- Weisen auch *SGCE*-Mutationsträger ohne Symptome der Myoklonus-Dystonie eine erhöhte Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen auf. Damit verbunden wäre die Frage, ob trotz einer mutmaßlichen Inaktivierung von mutierten Allelen nach maternaler Transmission durch genomisches Imprinting, von betroffenen Müttern ererbte *SGCE*-Mutationen a doch einen psychiatrischen Phänotyp bedingen.



## FRAGESTELLUNG

- Falls sich im Untersuchungskollektiv der SGCE-Patienten psychiatrische Komorbidität feststellen ließe, wäre von Interesse, ob ein vorwiegendes Komorbiditätsmuster identifizierbar wäre. Die Hypothese eines biologisch begründeten psychiatrischen Komorbiditätsmusters wird auch durch die Tatsache gestützt, dass M-D in vielen Fällen durch Alkoholkonsum vorübergehend fast komplett sistiert. Voruntersuchungen einer amerikanischen Autorengruppe legen nahe, dass besonders Substanzabhängigkeiten sowie von Angst- und Zwangsstörungen bei SGCE-Mutationsträgern gehäuft auftreten.

## **4 PROBANDEN UND METHODEN**

Vorraussetzung für die Durchführung der vorliegenden Arbeit war die klinische Identifikation von Patienten mit Myoklonus-Dystonie und die nachfolgende Bestätigung des Vorliegens einer *SGCE*-Mutation durch molekulargenetisches Mutationsscreening. Die Mutation wurde zunächst im Indexpatienten, also dem Patienten, der als erster mit der Arbeitsgruppe Dystonie-Genetik Kontakt hatte bestätigt. Im zweiten Schritt erfolgte die Untersuchung und ggf. Identifikation und Rekrutierung von Betroffenen und asymptomatischen Familienangehörigen, welche ebenfalls klinisch untersucht und molekulargenetisch getestet werden mussten.

Parallel wurde in Familien mit *SGCE*-Mutation das Vorliegen psychiatrischer Diagnosen durch Anwendung der computerisierten Version des Münchener Composite International Diagnostic Interview (DIA-X, M-CIDI; Wittchen & Pfister. 1997).

### **4.1 Molekulargenetische Untersuchungen**

Die Basis der vorliegenden Arbeit war die Festlegung des genetischen Status aller Teilnehmer aus Familien mit *SGCE*-Mutationsträgern.

Nur die Kontrollgruppe mit Patienten, die ebenfalls eine chronische jedoch nicht neurologische Erkrankung aufwiesen und im Rahmen des Bundesgesundheitssurveys 2004 befragt worden waren, wurde nicht genetisch getestet. Aufgrund der großen Seltenheit von *SGCE*-Mutationen in der Gesamtbevölkerung (geschätzt  $1-2:1 \times 10^6$ ) kann die Möglichkeit, dass sich ein asymptomatischer *SGCE*-Mutationsträger in der Kontrollgruppe des GHS-MHS befindet de facto vernachlässigt werden.

## PROBANDEN UND METHODEN

Die genetischen Untersuchungen waren Voraussetzung für die Befragung und die Untersuchung psychiatrischer Diagnosen. Diese Untersuchungen wurden jedoch vom Team der Arbeitsgruppe Dystonie-Genetik durchgeführt. Auf die detaillierte Darstellung der Verbrauchsmaterialien und technischen Geräte wird verzichtet, da die molekulargenetische Mutationsanalyse zwar Voraussetzung für die Studie aber nicht Gegenstand der Dissertationsarbeit waren. Weitere Details sind jederzeit von Dr. Friedrich Asmus (friedrich.asmus@dystonia-genetics.com) zu erhalten.

### **4.1.1 DNA-Isolierung**

Für die Mutationsanalyse wurde genomische, chromosomale DNA aus Leukozyten des peripheren Bluts benötigt. Den Patienten wurden 2x9ml EDTA-Blut (Röhrchen Fa. Eppendorf) vom Studienleiter F.A. oder von vorbetreuenden Ärzten der Probanden aus einer peripheren Vene abgenommen und ohne Kühlung nach München-Großhadern versandt. Dort wurden die Proben bis zur DNA-Extraktion, die meist innerhalb von 1-3Tagen statt fand bei 4°C im Kühlschrank gelagert. Die DNA wurde mit Hilfe der Aussalzmethode (Miller, Dykes et al. 1988 R-07-1066) oder je nach Verfügbarkeit alternativ mit dem DNeasy Kit (Proteinase-K-Verdau, Fa. Qiagen, USA) präpariert.

Nach erfolgter DNA-Präparation wurde die Konzentration und Reinheit durch spektralphotometrische Bestimmung bei den Wellenlängen 260nm und 280nm durchgeführt. Das Verhältnis als Absorptionskoeffizient  $A_{260}/A_{280}$  mit einem Zielwert von 1.8-2.0 definiert, dass die DNA nur geringe Restkonzentrationen von Proteinen enthält.

### **4.1.2 Bestimmung von SGCE-Mutationen durch direkte Sequenzierung**

Die Grundlage der Mutationsanalyse aus genomischer DNA ist die spezifische Amplifikation von Zielsequenzen des untersuchten Gens. Hierzu müssen sog. Primer, d.h. Paare von Oligonukleotiden von in der Regel 15-30 Basenpaaren Länge festgelegt werden, die als Einzelstränge am Anfang (forward-Primer) und am Ende (reverse-Primer) komplementär zur Zielsequenz sind. Für die vorliegende Arbeit wurden diese Sequenzen anhand der Nukleotideinträge für das SGCE-Gen im „Human Genome Browser“ (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>) definiert und mit Hilfe des automatisierten Netzprogramms „Primer3“ (<http://frodo.wi.mit.edu/>). Die Sequenz der Primer für die Sequenzierung des SGCE-Gens ist publiziert in Zimprich et al. (Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059) PCR mit genomischer DNA.

### **4.1.3 Polymerasekettenreaktion (PCR) aus genomischer DNA**

Die Polymerasekettenreaktion zur gezielten Amplifikation von genomischen Zielsequenzen ist eine Standardmethode. Für das SGCE-Gen wurden die genauen Amplifikationsparameter (Einstellungen des Thermozyklers) bereits in etlichen Publikationen veröffentlicht. Die für die Mutationsanalyse der Probanden in der vorliegenden Arbeit gewählten Bedingungen sind ebenfalls publiziert (Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059) (Asmus, Zimprich et al. 2002 R-02-1186).

### **4.1.4 Sequenzierung nach der Dideoxy-Methode**

Die für die Mutationsanalyse notwendige Feststellung der exakten Basenfolge eines DNA-Strangs erfolgt durch DNA-Sequenzierung. Für die vorliegende Arbeit wurden die Patienten nach der Standardmethode der Dideoxy-Amplifikation nach Sanger untersucht. In Abänderungen der normalen PCR-Amplifikation werden bei diesem Verfahren statistisch verteilt an jeder Stelle der Ausgangssequenz Dideoxy-Nukleotide eingebaut, die eine Fortführung der PCR-Amplifikation verhindern und zu einem Abbruch der Reaktion führen. Wird das durch die Sequenzierreaktion erhaltene Nukleotidgemisch dann kapillarelektrophoretisch nach der Fragmentlänge aufgetrennt (ABI PRISM 3100 DNA Sequencer, ABI, USA). Die so entstehenden Phärogramme können dann als Basenfolge sequentiell ausgelesen werden. Die erhaltene Sequenz wird mit der Referenzsequenz (NCBI Entrez Gene, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene>) verglichen werden. Dieser Vergleich wurde entweder manuell oder mit Hilfe des Software-Programms Staden-Paket (<http://staden.sourceforge.net/>), das als Freeware verfügbar ist, durchgeführt.

### **4.1.5 Bestimmung von Veränderungen der Gendosis durch quantitative PCR**

Durch neuere Arbeiten konnte gezeigt werden, dass auch Veränderungen der Gendosis im Gen für *SGCE* die Krankheit Myoklonus-Dystonie verursachen können (Asmus, Salih et al. 2005 R-05-1666; Asmus, Hjermand et al. 2007 R-07-1515). Somit wurde die Mutationsanalyse mit dieser Technik erweitert und auch Familien mit heterozygoten Deletionen von Teilen der kodierenden Sequenz des Epsilon-Sarkoglykan-Gens in die Studie aufgenommen. Im folgenden soll das Vorgehen bei der Mutationsanalyse kurz geschildert werden, ist aber auch publiziert (Asmus, Salih et al. 2005 R-05-1666).

## PROBANDEN UND METHODEN

Diese Untersuchungen wurden mit der Technik der Echtzeit-PCR (Realtime-PCR) der Fa. Roche Diagnostics (Lightcycler) durchgeführt. Wegen der höheren Spezifität wurde für diese Analysen die Variante mit sequenzspezifischer Hybridisierung von zwei direkt benachbarten fluoreszenzmarkierten Sonden nach jedem Amplifikationszyklus gewählt. Beide Sonden hybridisieren nach Beendigung eines Amplifikationszyklus in direkter Nachbarschaft (durch wenige Nukleotide getrennt). Die Sonden sind z.B. Fluorescein und Light Cycler Red markiert. Bei enger Nachbarschaft beider Farbstoffe wird durch FRET (Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer) ein Fluoreszenzsignal emittiert und mittels Lightcycler v1.0. detektiert. Diese Amplifikation wird stets gegen ein Standardgen (bei uns beta-Globin) durchgeführt und durch die Auswerte Software des Lightcycler-Instruments verglichen und ausgewertet. Ratios von 0.4-0.7 wurden als heterozygote Deletion genomischer DNA eingeordnet, Ratios von 0.7-1.2 als Normalbefund und Ratios darüber als suspekt auf eine heterozygote Duplikation. Die Reaktionen wurden für alle kodierenden Exons des *SGCE*-Gens einzeln durchgeführt (Asmus, Salih et al. 2005 R-05-1666).

### **4.2 Das Erhebungsinstrument Münchener Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI)**

Bei allen diagnostischen Interviews wurde eine erweiterte, computerisierte Version des Münchener Composite International Diagnostic Interview (Wittchen and Pfister 1997) eingesetzt. Das M-CIDI ist eine modifizierte Version des WHO-CIDI (Wittchen and Semler 1991) und erlaubt die standardisierte Erfassung von Symptomen, Syndromen und Diagnosen von 48 ausgewählten psychischen Störungen nach den Kriterien von DSM-IV und ICD-10. Ergänzend werden auch anamnestische Fragen zu Beginn der psychiatrischen Störung, dem Verlauf und dem klinischen Schweregrad sowie Alltagsrelevanz der Störung und Notwendigkeit von Arztbesuchen gestellt.

Zur Vereinfachung der Durchführung ist die in dieser Studie verwendete Version durch ein Listenheft ergänzt, das mögliche Symptome aufzählt und damit auch als Erinnerungshilfe für Folgefragen dienen, die sich auf die als zutreffend genannten Symptome beziehen.

## PROBANDEN UND METHODEN

In Tabelle 4.1 sind alle Sektionen des M-CIDI wiedergegeben. Von den 15 im DIA-X Programm enthaltenen Sektionen wurden nur acht ausgewählt. Die Auswahl erfolgte nach persönlicher Beratung mit Prof. Wittchen, Universität Dresden. Die Entscheidung gegen eine komplette Durchführung aller Sektionen fiel wegen (a) einer inadäquaten Ausdehnung der Interviewdauer bei zu erwartender geringer Prävalenz von Störungen in den übersprungenen Sektionen, (b) zur Vermeidung multiplen Testens und (c) da ein bestimmtes Spektrum an Störungen durch Voruntersuchungen und persönliche Erfahrung und Vor-Interviews mit ausgewählten Mutationsträgern getroffen werden konnte. Nicht durchgeführt wurden die Sektionen B und C (Nikotinabhängigkeit und Somatoforme Störung). Die Module Depressive Störung und Manie (E und F) gehören inhaltlich untrennbar zusammen, da Patienten differentialdiagnostisch an einer bipolaren Erkrankung leiden können.

Hinweise auf Schizophrenien, Essstörungen, Belastungs- und Anpassungsstörungen ergaben sich in den Vorinterviews nicht. Ob eine chronische Erkrankung die Neigung zu akuten Belastungsstörungen oder Anpassungsstörungen erhöhte müsste somit in einer getrennten Studie untersucht werden.

Bei allen Probanden in der vorliegenden Studie wurden die Sektionen A, D-F, I-L und X vollständig durchgeführt.

In der Befragung wurde die sog. „Lifetime-Version“ des M-CIDI eingesetzt, die sowohl 12-Monats- als auch Lebenszeitinformationen liefert. Für die Auswertung interessierte uns jedoch primär die Lebenszeitprävalenz von Störungen, da aus den Voruntersuchungen klar war, dass sicher nicht alle Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung psychiatrische Probleme hatten. Klar war jedoch, dass einige Patienten früher Abhängigkeits- oder Angsterkrankungen hatten.

## PROBANDEN UND METHODEN

Die mittlere Dauer für ein komplett durchgeführtes M-CIDI-Interview beträgt bei persönlicher Befragung bei den Probanden zu Hause durchschnittlich  $63 \pm 31.5$  Minuten (Range: 32-150 Minuten) (Wittchen, Lachner et al. 1998 R-07-1132; Jacobi, Klose et al. 2004 R-07-1129). Addiert man die in dieser Arbeit verwendeten Sektionen so konnte eine erwartete durchschnittliche Interviewdauer von  $61 \pm 52,5$  Minuten liegen. Die Interviewdauer hängt beim M-CIDI-Instrument wesentlich von der Anzahl vorliegender Erkrankungen, da falls Einstiegsfragen zu den Sektionen verneint werden, die restliche Sektion sofort komplett übersprungen wird.

DIA-X Sektion	Durchführung in der M-D Studie	Variablen und Konstrukte
<b>A</b>	Ja	Soziodemographische Variablen
<b>B</b>	Nein	Nikotinabhängigkeit,
<b>C</b>	Nein	Somatoforme Störungen
<b>D</b>	Ja	Angststörungen (Panik, Agoraphobie, GAD, Soziale und Spezifische Phobien)
<b>E</b>	Ja	Depressive Störungen und Dysthymie
<b>F</b>	Ja	Hypomanie, Manie und Bipolare Störungen
<b>G</b>	Nein	Schizophrene und andere psychotische Störungen
<b>H</b>	Nein	Essstörungen
<b>I</b>	Ja	Störungen durch Alkohol (Abhängigkeit und Missbrauch), Symptome und Kriterien
<b>K</b>	Ja	OCD, Zwangsstörungen
<b>L</b>	Ja	Medikamente und Drogen
<b>N</b>	Nein	Akute Belastungsstörung, Anpassungsstörung und posttraumatische Belastungsstörung
<b>P</b>	Nein	Familiengeschichte
<b>Q</b>	Nein	Inanspruchnahmeverhalten, Einschränkungen und Behinderungen
<b>X</b>	Ja	Interviewerbeurteilungen und klinische Beurteilung der Psychopathologie mittels der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

**Tabelle 4.1** Überblick über die Sektionen des M-CIDI und der jeweils darin behandelten Krankheitskategorie. Aufgrund der klinischen Voruntersuchungen wurden nur die Diagnosesektionen D - F und I durchgeführt.



## PROBANDEN UND METHODEN

Die Auswertung erfolgte computerisiert durch die Anwendung des M-CIDI-Auswertalgorithmus DIA-X-Out. Hier kann mit den Interviewdaten auf der Basis von in der Software hinterlegten Diagnosekriterien für ICD10 oder DSM-IV eine Diagnosenliste generiert werden. Diagnose-Algorithmen „DIA-X-Out (Pfister and Wittchen 1995). Die Diagnosen werden kategorial entsprechend der Diagnosekriterien des DSM-IV gestellt. Sie haben eine dichotome Ausprägung (Diagnose liegt vor – Diagnose liegt nicht vor) und sind zusätzlich nach Dauer und Häufigkeit des Auftretens erfasst.

Die computerisierte Version des M-CIDI (Version DIA-X-Interview, Deutsche Version 1.1, Fa. Swets&Zeitlinger) verhindert Fehler bei der Interviewdurchführung durch implementierte Sprungbefehle. Entsprechend den gegebenen Antworten werden Sektionen vertieft abgefragt oder es wird zur nächsten Sektion gesprungen. Auch die Antworten werden digital kodiert und stehen somit zur automatisierten Verarbeitung zur Verfügung.

Die Computerversion des M-CIDI enthält Qualität sichernde Plausibilitätsprüfungen. Eine zu schnelle Dateneingabe könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Interviewer die Fragen gar nicht tatsächlich stellt, sondern nur aus den bisherigen Antworten des Probanden indirekt auf weitere Antworten schließt. Werden Daten zu schnell eingegeben, also z.B. nur fortgesetzt „Nein“-Antworten „durchgeclickt“, werden vom Programm selbständig Warnmeldungen aufgerufen, welche den Interviewer auf diesen Fehler aufmerksam machen. Somit kann verhindert werden, dass Interviewer, bestimmte Sektionen eigenmächtig durch selbständige Eingaben überspringen. Die ebenfalls computerisierte diagnostische Auswertung verbürgt optimale Auswertungsobjektivität. In dieser Arbeit werden kodierbare Diagnosen nach DSM-IV berücksichtigt.

Folgende Veränderungen des M-CIDI gegenüber früheren CIDI-Versionen (Kessler, Wittchen et al. 1998 R-09-1329) wurden somit auch in der vorliegenden Studie genutzt:

## PROBANDEN UND METHODEN

1. Es wurden Listen mit Symptom- und Kriterientabellen und Erinnerungshilfen für die untersuchten Sektionen A, D - F, I - L sowie X (s. Anhang Punkt 12) vorab an alle Probanden verschickt, damit diese zum Zeitpunkt der Interview-Durchführung vorlagen. Hiermit können lebenszeitbezogene Erinnerungen verbessert werden (Kessler, McGonagle et al. 1994 R-05-1309).
2. Für die Erfassung der Beeinträchtigung des Probanden durch die Hauptsymptome wurden dimensionale Ratings (z.B. „gar nicht“ – „sehr stark“ oder „nie“ – „immer“) in den verschiedenen Sektionen eingeführt.
3. Schlüsselsyndrome wurden bezüglich ihres ersten, schlimmsten und letzten Auftretens kodiert.
4. Die Symptomskalen sind in der DIA-X-Version dimensional.
5. Abschnittsweise Einfügung von offenen Fragen für nicht auf der Liste genannte Probleme oder Symptome. Die gegebenen Beispiele erlauben bei der Nachbearbeitung durch psychiatrisch Geschulte die Beurteilung der Angemessenheit der CIDI-Diagnose in dieser Sektion.
6. Verzicht auf vorzeitigen Abbruch einer Sektion (sog. Skipping) im Original-CIDI. Hierdurch können theoretisch auch unterschwellige Auffälligkeiten in den einzelnen Sektionen untersucht werden.

### **4.2.1 Validität und Reliabilität des M-CIDI**

Reliabilität und Validität des CIDI wurden in mehreren Studien überprüft (Lachner, Wittchen et al. 1998 R-07-1130; Reed, Gander et al. 1998 R-07-1131; Wittchen, Lachner et al. 1998 R-07-1132). Die Zuverlässigkeit des M-CIDI-Instruments im Vergleich zur klinischen, nicht computergestützten klinischen Diagnosestellung wird v.a. von Reed et al. untersucht.

## PROBANDEN UND METHODEN

Die an einer klinischen Zufallsstichprobe von 68 im Max-Planck Institut für Psychiatrie München behandelten Patienten mittels M-CIDI erfassten Diagnosen wurden mit den durch die behandelnden Ärzte gestellten Lebenszeit- und Querschnittsdiagnosen nach DSM-IV verglichen.

Dabei ergab sich eine generell gute Übereinstimmung zwischen den Diagnosen der Ärzte und den M-CIDI-Diagnosen. Statistisch kann die Korrelation der klinischen und der M-CIDI-Diagnose durch den Kappa-Wert als Maß für die Interrater-Reliabilität zwischen zwei empirischen Beobachtern (mit oder ohne CIDI) ausgedrückt werden.

Der beste Kappa-Wert von 0.96 wurde für depressive Episoden ermittelt. Speziell für Angststörungen ergab sich auch eine sehr gute Übereinstimmung mit den klinischen Diagnosen von Kappa=0,79, für die Diagnose Panikstörung (mit oder ohne Agoraphobie) lag er mit Kappa=0,63 im guten Bereich. Eine Auswahl an Kappa-Werten für psychiatrische Störungen, die mit M-D in Verbindung gebracht worden sind, ist in Tabelle 4.2 wiedergegeben. Allerdings war für die multiplen Vergleiche die Gruppengröße gering und schwankte zwischen 4 und 27 Patienten. Tendenziell wurden mittels M-CIDI mehr Diagnosen gestellt als durch die Kliniker.

DSM-IV Diagnose	Kappa-Wert	Signifikanz-Niveau
Keine Diagnose	0,65	p<001
Substanzbezogene Störung	0,86	p<001
Bipolare Störung	0,88	p<001
Einzelne depressive Episode	0,96	p<001
Rezidivierende depressive Episoden	0,95	p<001
Dysthymie	0,54	p<001
Angststörung	0,79	p<001
Panikstörung ± Agoraphobie	0,63	p<001
Soziale Phobie	0,80	p<001
Andere Phobien (incl. Agoraphobie ohne Panik)	0,64	p<001
OCD	0,91	p<001

**Tabelle 4.2** Test-Retest Reliabilität für die in dieser Studie ausgewählten Sektionen des computer-basierten M-CIDI-Interviews (DIA-X) nach Reed et al. (Reed, Gander et al. 1998 R-07-1131).

## PROBANDEN UND METHODEN

Die Sensitivität des M-CIDI (Anteil positiver/korrektur M-CIDI-Diagnosen unter den Patienten mit klinischen Diagnosen) ist mit 0,963 für Angststörungen allgemein und 1,00 für Panikstörungen als sehr gut anzusehen. Die Spezifität (Anteil negativer/keine M-CIDI-Diagnosen bei Probanden ohne entsprechende klinische Diagnose) liegt bei 0,854 resp. 0,818. Eher moderate positive Vorhersagewerte des M-CIDI bei Panikstörungen – nur 56,5% aller Probanden mit M-CIDI-Diagnose Panikstörung erhalten diese Diagnose auch durch die in Kliniken arbeitenden Ärzte – weisen darauf hin, dass der M-CIDI das Vorliegen von Paniksymptomen im Vergleich zur Diagnose der Kliniker eher überschätzt.

Diese Diskrepanzen fielen jedoch besonders durch die unterschiedliche Gewichtung der Paniksymptomatik bei gleichzeitigem Vorliegen einer Agoraphobie ins Gewicht – dies zeigt auch das nosologische Verhältnis beider Symptome und überrascht deshalb kaum.

Die Test-Rest Reliabilität des M-CIDI weist je nach Sektion gute bis sehr gute Kappa-Werte auf. Wittchen et al. führten bei 60 Probanden im Alter von 14-28 Jahren ein CIDI-Interview und ein Re-Interview im Abstand von durchschnittlich 38 Tagen durch (Wittchen, Lachner et al. 1998 R-07-1132). Die prozentualen Übereinstimmungen der gestellten Diagnosen lagen dabei zwischen 88,3% (Major Depression) und 95,0% (z.B. für Substanzstörungen).

Die Kappa (K)-Koeffizienten für die in der vorliegenden Studie verwendeten Sektionen lagen dabei zwischen 0.64 (Substanzstörungen) und 0.78 (Alkohol-bezogene Störung) (Wittchen, Lachner et al. 1998 R-07-1132).

### **4.2.2 Patientenrekrutierung und klinisch-neurologische Untersuchung**

Alle Probanden, einschließlich der asymptomatischen Familienangehörigen waren zum Zeitpunkt des Interviews entweder bereits persönlich durch den Studienleiter oder durch erfahrene Neurologen aus zuweisenden neurologischen Spezialambulanzen in Deutschland und Österreich klinisch-neurologisch untersucht worden.

## PROBANDEN UND METHODEN

Eine Verblindung der Untersuchung war nicht möglich, da der Studienleiter (F.A.) auch die genetischen Analysen auswertete und so über den genetischen Status der Familienangehörigen informiert war. Zudem stellte sich jedoch heraus, dass die Patienten mit Myoklonus-Dystonie regelhaft auch in den Interviews die durch ihre Bewegungsstörung verursachten Probleme (z.B. Angst vor anderen Personen zu schreiben) ansprachen und somit auch für die Interviewerin B.H. systematisch bedingt eine Verblindung unmöglich war.

### **4.2.3 Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme**

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten, die auffällige Kognition besaßen. Die Teilnehmer mussten einen Punktwert von mindestens 25 in der Minimal Mental Status Untersuchung aufweisen.

Da aufgrund der möglichen Häufung von Alkoholproblemen nicht ausgeschlossen werden konnte, dass Patienten zum Zeitpunkt des Interviews intoxikiert waren, wurden Patienten, die hier während der Interviewdurchführung Auffälligkeiten der Artikulation oder der Merkfähigkeit aufwiesen direkt auf dieses Problem hingewiesen und ein späterer Interviewzeitpunkt angeboten.

### **4.2.4 Interviewer-Training und standardisierte Durchführung der Interviews**

Die Interviews wurden überwiegend telefonisch durch zwei Interviewer (Birgit Heberle (B.H.) und Friedrich Asmus (F.A.) durchgeführt (s.4.2.5). Nur in Ausnahmefällen, falls die Patienten während der laufenden Studie in München in der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik Großhadern klinisch untersucht und beraten wurden, wurde das Interview vor Ort in direktem Gespräche mit F.A. durchgeführt (s. 4.2.6).

## PROBANDEN UND METHODEN

Vor Beginn der Interviews mit Patienten nahmen beide Interviewer (B.H. und F.A.) an einem zweitägigen Intensivtraining für M-CIDI-Interviewer teil. Dieses Training wurde von Herrn Prof. Hans-Ulrich Wittchen an der Universitätsklinik für Psychologie in Dresden durchgeführt. Die Interviewer wurden in Theorie und v.a. der Praxis der standardisierten Durchführung der computerisierten Form des M-CIDI mit allen enthaltenen Sektionen (d.h. gesamtes Spektrum im Interview enthaltener Erkrankungen) erfolgreich trainiert.

Vor Beginn der Studie und in Abständen von 1-2 Wochen während der Durchführung des Projekts fand eine regelmäßige Supervision und Nachbesprechung von Test- bzw. Patienteninterviews durch den Studienleiter (F.A.) statt. Es wurde anhand der Rohdaten aufgezeichneter Interviews auf Plausibilität und auf die Inhalte der Freitextangaben der Patienten geprüft, z.B. zu konkreten Situationen in denen Angst auftrat. Ziel war, während des gesamten Untersuchungszeitraums eine standardisierte Durchführung der Interviews ohne Abweichungen von den vorgegebenen CIDI-Fragen zu gewährleisten.

Nach Abschluss aller Interviews wurden die Rohdaten für jeden Patienten nochmals auf Vollständigkeit, korrekte Durchführung sowie Konsistenz der Angaben geprüft.

Alle durchgeführten Interviews konnten verwertet werden und gingen in die Auswertung ein.

### **4.2.5 Praktisches Vorgehen bei Telefoninterviews**

Die Notwendigkeit einer Befragung via Telefon ergab sich, da die Probanden über das gesamte Bundesgebiet und Österreich verteilt lebten. Die Probanden erhielten eine schriftliche Vorabinformation mit ausführlicher Patientenaufklärung und Einverständniserklärung zugesandt.

## PROBANDEN UND METHODEN

Die Vorabinformation enthielten auch Ausdrücke der Antwortmöglichkeiten der untersuchten Sektionen des M-CIDI. Hierdurch sollte die telefonische Befragung gerade bei komplexen Sektionen wie denen zu Alkohol- und Medikamentenbezogenen Störungen erleichtert werden. Nachdem der Proband in das Interview eingewilligt hatte, wurde ein Termin für die Befragung vereinbart. Mit den Probanden wurde festgelegt, dass die Termine zu einem Zeitpunkt stattfinden sollten, an dem der Proband mindestens 1-1.5 Stunden Zeit und keine anschließenden Termine haben sollte. Dies war wichtig, um eine möglichst ungestörte Durchführung der Befragung ohne systematischen Fehler durch mögliche falsche oder unüberlegte Antworten der Probanden zu gewährleisten, die aufgrund von Termindruck die Befragung möglichst schnell abgeschlossen haben wollten.

Außerdem wurden die Befragten gebeten, sich während des Interviews nicht unter Familienangehörigen oder Freunden aufzuhalten, um die Antworten nicht durch soziale Interaktionen zu verfälschen. Die ausgewählten Sektionen des DIA-X/M-CIDI enthielten ja auch intime Fragen z.B. zum tatsächlichen Alkohol- oder Drogenkonsum, welche z.B. durch die Anwesenheit von Eltern oder Lebenspartnern verfälscht hätten sein können.

Es wurde nur Probanden ab dem 16. Lebensjahr angeboten, am M-CIDI-Interview teilzunehmen. Für Personen unter 18 Jahren wurde auch das schriftliche Einverständnis der Eltern eingeholt.

### **4.2.6 Praktisches Vorgehen bei persönlichen Interviews**

Interviews in persönlicher Anwesenheit der Probanden wurden v.a. durch den Studienleiter F.A. bei Feldstudien von Myoklonus-Familien vor Ort oder bei Ambulanzbesuchen durchgeführt. Alle Probanden stimmten der Befragung nach ausführlicher Aufklärung durch Unterschrift einer Einverständniserklärung zu. Auch hier wurde die computerisierte Version des DIA-X/M-CIDI verwendet, den Probanden wurden dieselben Ausdrücke mit Antwortmöglichkeiten der ausgewählten Sektionen des DIA-X/M-CIDI ausgehändigt. Die Untersuchung wurde stets in alleiniger Anwesenheit des Interviewers und des Probanden durchgeführt.

### **4.2.7 Datenauswertung mit dem DIA-X-Out Tool**

Die Auswertung erfolgte computerisiert durch die Anwendung der M-CIDI-Auswertealgorithmus DIA-X-Out. Hier kann mit den Interviewdaten auf der Basis von in der Software hinterlegten Diagnosekriterien für ICD10 oder DSM-IV eine Diagnosenliste generiert werden. Diagnose-Algorithmen „DIA-X-Out (Pfister and Wittchen 1995). Die Diagnosen werden kategorial entsprechend der Diagnosekriterien des DSM-IV gestellt. Sie haben eine dichotome Ausprägung (Diagnose liegt vor – Diagnose liegt nicht vor) und sind zusätzlich nach Dauer und Häufigkeit des Auftretens erfasst.

### **4.2.8 Klassifikation nach DSM-IV und ICD-10**

Die diagnostischen Klassifikationssysteme, die Internationale Klassifikation psychischer Störungen (International Classification of Diseases, ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (Dilling and Freyberger 2008) und das diagnostische und statistische Manual psychischer Störungen (DSM-IV) der American Psychiatric Association (Saß, Wittchen et al. 2003) operationalisieren psychiatrische Diagnosen und machen damit die vergebenen psychiatrischen Diagnosen zwischen verschiedenen Untersuchungen und Untersuchern vergleichbar. Da bereits Voruntersuchungen zur psychiatrischen Komorbidität bei M-D aus den Vereinigten Staaten von Amerika vorlagen, bei denen DSM-Diagnosen vergeben worden waren, wurden in der vorliegenden Arbeit die Diagnosen ebenfalls nach dem DSM-IV Algorithmus berechnet, um hier eine bessere Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten.

### **4.2.9 Zusammenstellung aller Ergebnisse und Gruppierung nach dem genetischen Status**

Die nach DSM-IV im DIA-X-Tool generierten Diagnosen wurden nach Sektionen pro Patient gruppiert. Zusätzlich wurden die Patienten nach genetischem Status in 3 Gruppen eingeteilt: (1) SGCE-Mutationsträger mit Myoklonus-Dystonie, (2) SGCE-Mutationsträger ohne Bewegungsstörung und (3) gesunde Familienangehörige ohne Mutationsnachweis.



## PROBANDEN UND METHODEN

Zudem wurden von allen Patienten mit Bewegungsstörungen die durch das CIDI-Interview generierten Diagnosen mit den vorliegenden Arztbriefen zum Krankheitsverlauf korreliert. Zusätzlich flossen bei der Verifizierung die in der allg. Anamnese erhobenen Angaben der Patienten über psychiatrische Vorerkrankungen und ggf. Medikation ein.

### **4.2.10 Kontrollgruppe aus dem Bundesgesundheitssurvey**

Unter Mithilfe der Arbeitsgruppe von Prof. Wittchen und PD Dr. Jacobi konnte eine Kontrollgruppe von Patienten zusammengestellt werden, die im Rahmen des Bundesgesundheitssurveys GHS 1998/1999 mit dem CIDI-Instrument befragt worden waren (Jacobi, Wittchen et al. 2004 R-09-1330). Von insgesamt 4181 Probanden im Mental Health Supplement (MHS) des Bundesgesundheitssurveys wurden die 4-Wochen, 12-Monats und Lebenszeitprävalenz psychiatrischer Störungen erfragt. Die Antwortrate, ein entscheidendes Kriterium für die Zuverlässigkeit der festgestellten Prävalenzen betrug 87.6%. Das Alter der zufällig aus der Gesamtstichprobe des GHS nach einem mehrstufigen Algorithmus ausgewählten Patienten betrug zwischen 18-65 Jahre. Nähere Details des Auswahlprozesses können an anderer Stelle nachgelesen werden (Jacobi, Wittchen et al. 2004 R-09-1330).

Für die vorliegende Studie wurde eine Vergleichsgruppe von 2477 Probanden ausgewählt. Einziges Auswahlkriterium war, dass die Patienten eine somatische Erkrankung, jedoch keine neurologische Erkrankung aufwiesen.

### **4.3 Statistische Auswertung**

Aufgrund der durch die Seltenheit der Erkrankung limitierten Zahl an Probanden konnte a priori keine Power-Kalkulation durchgeführt werden. Allen im Untersuchungszeitraum von 2002-2005 identifizierten Myoklonus-Dystonie Familien wurde die Teilnahme angeboten.

Berechnet wurde ausschließlich die Lebenszeitprävalenz als Anteil derjenigen Probanden, welche zu irgendeinem Zeitpunkt Ihres Lebens die diagnostischen Kriterien nach DSM-IV für die untersuchte Störung aufwiesen.

## PROBANDEN UND METHODEN

Die Basis-Auswertung erfolgte durch Gruppierung der Anzahl der Diagnosen in den vier Gruppen, nämlich *SGCE*-Mutationsträger mit Bewegungsstörung, *SGCE*-Mutationsträger ohne Bewegungsstörung, gesunde Familienangehörige ohne Mutation und Probanden der Kontrollgruppe aus dem MHS des Bundesgesundheitsinterviews. Die Diagnosen pro Gruppe wurden addiert und Prozentwerte berechnet.

### 4.3.1 Odds Ratio

Wichtigste Zielkriterien der vorliegenden Arbeit waren die Assoziationen zwischen Mutationsstatus und den verschiedenen psychiatrischen Diagnosen. Es sollte untersucht werden, inwieweit die Erkrankung Myoklonus-Dystonie mit genetischer Verursachung ein Risikofaktor für psychiatrische Störungen ist. Es wurden hierfür Odds Ratios (OR, deutsch Quotenverhältnisse) berechnet.

Das Odds Ratio stellt bei den Vergleichen unserer Studie ein Maß für die Stärke des Zusammenhangs zwischen einer unabhängigen (z.B. genetischer Status oder Vorhandensein einer Bewegungsstörung) und einer abhängigen Variablen (z.B. Major Depression) dar.

Für diese Berechnung hier ein Beispiel

	Myoklonus-Dystonie	keine Myoklonus-Dystonie
Panikattacken	a	b
Keine Panikattacken	c	d

Das Verhältnis  $a/c$  wäre z.B das Risiko, an Panikattacken zu leiden, wenn man gleichzeitig an Myoklonus-Dystonie erkrankt ist. Das Verhältnis  $(a/c)/(b/d)$  wären dann das Risiko, an Panikattacken zu leiden wenn man gleichzeitig an Myoklonus-Dystonie erkrankt ist im Vergleich zu einer nicht an M-D erkrankten Gruppe. Stellte eine Variable keinen Risikofaktor da, beträgt die Odds Ratio 1

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Eine Odds-Ratio größer als 1 (OR >1) liegt vor, wenn die unabhängige Variable die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung erhöht.

Statistische Signifikanz für eine Odds-Ratio liegt immer dann vor, wenn das 95%-Konfidenzintervall nicht den Wert 1 enthält. Diese Werte werden in den graphischen Darstellungen der statistischen Auswertungen mit einem \* versehen.

## 5 ERGEBNISSE:

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse der Familienrekrutierung und der genetischen Analysen geschildert. Im abschließenden Teil wird auf die Assoziation der durch M-CIDI-Interview generierten DSM-IV Diagnosen mit dem *SGCE*-Mutationsstatus eingegangen.

### 5.1 Rekrutierung und Durchführung der Studie

Im Laufe von drei Jahren von Mai 2002 bis Oktober 2005 konnten in den neurologischen Ambulanzen der Unikliniken München-Großhadern, Tübingen, Wien und Innsbruck 14 Indexpatienten mit Myoklonus-Dystonie identifiziert werden. Bei allen wurde eine genetische Analyse auf Mutationen im *SGCE*-Gen mittels direkter Sequenzierung (s. 4.1.2 ) und falls diese ein negatives Ergebnis lieferte mittels Analyse der Gendosis (Deletionsscreening, s. 4.1.5) durchgeführt. Es konnten insgesamt 13 *SGCE*-Mutationen bei Index-Patienten aus Deutschland und eine aus Österreich identifiziert werden.

Durch Befragung der 14 Indexpatienten konnte die Familienstruktur ausgehend von den sog. Kernfamilien, definiert durch die Generation des Indexpatienten jeweils eine Generation davor und danach) ermittelt werden. Fanden sich weitere Betroffene, so wurde die Befragung auch in diesen Familienteilen durchgeführt, um die Zahl möglicher Teilnehmer für diese Studie weiter zu erhöhen.

Insgesamt 127 Mitglieder aus 14 Familien wurden zunächst persönlich oder telefonisch angesprochen und schriftlich mittels Patienteninformation über die geplante Befragung informiert und um ihr Einverständnis für die geplante Untersuchung befragt. 8 Personen lehnten die Teilnahme ab. Gründe für die Ablehnung waren, dass Ehe- oder Lebenspartner angeblich den Sinn der Untersuchung in Frage stellten, bei drei M-D Patienten wurden keine Angaben zur Ablehnung gemacht.

## ERGEBNISSE

Die individuelle Familiengröße variierte dabei stark; von 14 Familien wiesen nur zwei Familien (MD22 und MD23) weniger als fünf Mitglieder auf. Drei Familien (MD2, MD10 und MD21) zählen mehr als 15 lebende Mitglieder.

Auch Elternteile, die mit der Familie der *SGCE*-Mutationsträger nicht blutsverwandt waren, wurden in die Befragung miteinbezogen, da auch deren psychiatrische Diagnosen in die Beurteilung einbezogen wurden.

Von insgesamt 119 Befragten, waren 14 Ehefrauen und zwei Ehemänner. Diese Gruppe machte 13,4% aller Befragten aus.

In allen Familien konnten durch systematische molekulargenetische Untersuchung weitere Träger der Familienmutation festgestellt werden.

Somit wurden zusätzlich zu den 14 Indexpatienten 105 Probanden einer molekulargenetischen Blutuntersuchung unterzogen und mit dem computer-gestützten M-CIDI Interview untersucht. Von den 119 Untersuchten waren 59 weiblich und 60 männlich. Somit lag ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis vor.

	n=	%	% der Mutations-Positiven
Gesamtanzahl der Befragten	119		
<i>SGCE</i> -Mutation positiv	64	54%	
mit Bewegungsstörung ( <i>SGCE</i> -MD)	54		84,4%
ohne Bewegungsstörung ( <i>SGCE</i> -KM)	10		15.6%
Keine <i>SGCE</i> -Mutation (NL) blutsverwandt	39	33%	-
Keine <i>SGCE</i> -Mutation (NL) Ehepartner	16	13%	-

**Tab 5.1** Probandenkollektiv aufgeteilt nach dem Status bezüglich heterozygoter *SGCE* - Mutationen und dem Nachweis der für die Myoklonus-Dystonie typischen Bewegungsstörung. *SGCE*-MD = *SGCE*-Mutationsträger **mit** Symptomen der Bewegungsstörung Myoklonus-Dystonie; *SGCE*-KM = *SGCE*-Mutationsträger **ohne** Myoklonus-Dystonie, NL = Personen ohne *SGCE*-Mutation, auch „Angeheiratete“.

## ERGEBNISSE

### 5.2 Ergebnisse der molekulargenetischen Analysen der Probanden

Ob bei den Patienten klinische Symptome einer Myoklonus-Dystonie vorlagen, wurde durch die Untersuchung jedes einzelnen Familienmitglieds durch Neurologen festgestellt, deren Spezialgebiet Bewegungsstörungen waren.

Hierbei zeigte sich folgendes Ergebnis: Von den 119 molekulargenetisch untersuchten Patienten wiesen 64 eine heterozygote *SGCE*-Mutation auf (s. auch Tab. 5.2). Die Stammbäume der untersuchten Familien sind im Anhang unter Kapitel 11 „Stammbäume“ wiedergegeben. Auf eine Darstellung der Familie MD12 wurde verzichtet, da hier nur eine *SGCE*-MD Probandin und ihre nicht betroffenen Kinder ohne *SGCE*-Mutation untersucht wurden. Von Familie MD13 konnten nur Betroffene aus der Indexgeneration untersucht werden. Die Familienstruktur ist bereits 2005 publiziert worden (Familie D Asmus et al 2005). In der Gruppe der Mutationsträger waren 60,9% männlich und 39,1% weiblich. Unter den Mutationsträgern wiesen 54, also 84,4% aller Mutationsträger zum Untersuchungszeitpunkt die typischen klinischen der Myoklonus-Dystonie auf.

In der Gruppe der *SGCE*-Mutationsträger ohne Bewegungsstörung konnten 10 Personen identifiziert werden. Das Verhältnis von männlich zu weiblich betrug 90:10. Die Zahl der Familienmitglieder ohne *SGCE*-Mutation lag bei 55, d.h. 42% aller Befragten.

## ERGEBNISSE

Familie	Mutationstyp Missense Nonsense	Mutation -Nukleotid	-Protein ebene	SGCE- Exon	publiziert
MD6	Nonsense	c.289C>T	p.R97X	Exon3	(Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059)
MD1	Nonsense	c.304C>T	p.R102X	Exon3	(Asmus, Zimprich et al. 2002 R-02-1186)
MD4	Nonsense	c.304C>T	p.R102X	Exon3	(Asmus, Zimprich et al. 2002 R-02-1186)
MD7	Nonsense	c.304C>T	p.R102X	Exon3	(Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059)
MD10	Nonsense	c.304C>T	p.R102X	Exon3	(Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059)
MD22	Nonsense	c.304C>T	p.R102X	Exon3	Nicht publiziert
MD12	Nonsense	c.273delG	p.fs->X	Exon4	(Asmus, Zimprich et al. 2002 R-02-1186)
MD8	Nonsense	391-82_405del97	Überspringen Exon 4 -p.fs->X	Intron4	(Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059)
MD2	Nonsense	483delA	p.fs169X	Exon5	(Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059)
MD15	Nonsense	784delT	p.fs->X	Exon6	Nicht publiziert
MD13	Exon Deletion	15kb intron-exon deletion	p.fs->X	Exon 5	(Asmus, Salih et al. 2005 R-05-1666)
MD9	Spleißstellen	825-1G>A	? exon 6 Skipping-> p.fs->X	Intron6	(Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059)
MD11	Spleißstellen	1037+5G>A	? Exon Skipping -> p.fs->X	Intron7	(Asmus, Zimprich et al. 2002 R-02-1186)
MD21	Missense	G681T	G227V	Exon6	(Asmus, Devlin et al. 2007 R-07-1480)

**Tabelle 5.2** Übersicht der SGCE-Mutationen der 14 Index-Patienten geordnet nach Mutationart und Vorkommen im Gen. Wie aus eigenen und Vorarbeiten anderer Autoren vorbekannt, handelt es sich bei der Mutation R102X um eine wiederholt auftretende Sequenzveränderung ohne Hinweise auf einen gemeinsamen Vorläufer („Founder“). Fs = Frameshift, Verschiebung des Leserahmens für die Transkription und damit vorzeitiger Transkriptions-Stopp.

## ERGEBNISSE

### 5.3 Ergebnisse der Sektionen des M-CIDI-Interviews:

Im Folgenden werden die Ergebnisse der DIA-X-Interviews dargestellt. Wie im Methodenteil beschrieben, wurden durch das DIA-X-Out-Modul aufgrund der gegebenen Antworten psychiatrische Diagnosen nach DSM-IV generiert (s. Darstellung Methodenteil 4.2.7). Die Berechnung der Diagnosen erfolgte im Lebenszeit-Prävalenz-Modus, wobei das Vorhandensein psychiatrischer Störungen in den letzten 12 Monaten miterfasst wurde.

In der Sektion A wurden allg. soziodemographische Daten wie Schulbildung, Arbeitstätigkeit und Familiensituation abgefragt. Aufgrund dieser Daten und der ergänzenden klinischen Untersuchung wiesen alle Probanden keine Ausschlusskriterien für ein valides psychiatrisches Interview auf, wie z.B. eine Demenz.

Von den untersuchten 119 Probanden konnte mittels M-CIDI bei 69, d.h. bei 57,9%, mindestens eine psychiatrische Diagnose gestellt werden. Die Anzahl der diagnostizierten psychiatrischen Störungen lag zwischen eins und acht. Besonders auffällig war, dass in der Gruppe der Patienten mit Bewegungsstörung (= manifeste Myoklonus-Dystonie, *SGCE*-MD) bei insgesamt 12 Patienten 4 oder mehr Diagnosen nach DSM-IV vorlagen. Am häufigsten lagen Spezifische Phobien vom Umwelt-Typus, Soziale Phobien und Depressionen vor. Zusammen machten diese drei Diagnosen 37,6% der 111 diagnostizierten psychiatrischen Funktionsstörungen aus. Im Folgenden wird nun auf die Verteilung der Diagnosen in den einzelnen Gruppen eingegangen.

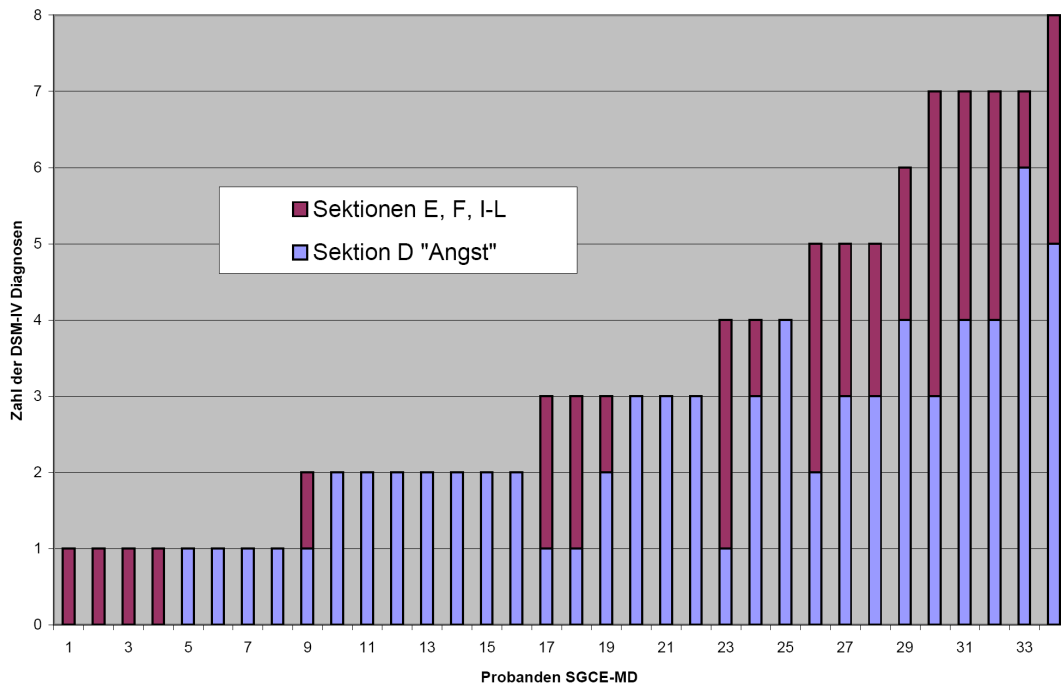
Diagnosen und genetischer Status	Anzahl der psychiatrischen Diagnosen nach DSM-IV (n)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>SGCE</i> -Mutationsträger mit M-D ( <i>SGCE</i> -MD, n=54)	8	8	6	3	3	1	4	1
<i>SGCE</i> -Mutationsträger ohne Beweg.-störung ( <i>SGCE</i> -KM, n=10)	2	1	-	-	-	-	-	-
Gesunde Verwandte ohne Mutation (NL, n=55)	8	3	2	-	-	-	-	-

**Tab. 5.3** Psychiatrische Diagnosen nach DSM-IV auf der Basis des M-CIDI-Interviews. In der Gruppe *SGCE*-MD erhielten 34 Patienten zwischen 1-8.



## ERGEBNISSE

Die Abfolge der Darstellung geschieht in der Reihenfolge der sechs ausgewählten Sektionen des DIA-X-Programms (s. auch Auflistung unter 4.1) Die Ergebnisse der einzelnen Sektion waren wie folgt.



**Abb. 5.1** Verteilung der Diagnosen nach DSM-IV bei SGCE-Mutationsträgern mit Myoklonus-Dystonie, bei denen mindestens eine psychiatrische Diagnose gestellt wurde. 60 von 111 gestellten Diagnosen (54%) wurden in der Sektion D „Angststörungen“ gestellt. Nur bei vier Patienten mit psychiatrischer Diagnose konnte keine Diagnose aus Sektion D gestellt werden.

### 5.3.1 Sektion D – Angststörungen

In der M-CIDI-Sektion „Angststörungen“ wurden die Diagnosen Agoraphobie, generalisierte Angsterkrankung (GAD) sowie soziale und spezifische Phobien untersucht. Die Probanden wiesen hier folgende Befunde auf.

#### 5.3.1.1 Agoraphobie ohne Panikstörung:

Unter einer Agoraphobie ohne Panikstörung litten insgesamt 12 der 119 Befragten. Davon waren elf (92%) in Gruppe der SGCE-MD zu finden. Die Zahl der Frauen war mit sieben fast doppelt so groß wie die der Männer (n=4).

## ERGEBNISSE

	SGCE-MD Anzahl	SGCE-MD %	SGCE-KM Anzahl	SGCE-KM %	NL Anzahl	NL %
Gesamt	11	20.4	1	10,0	-	-
Männer	4	7.4	1	10,0	-	-
Frauen	7	13.0	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.1.1** Prävalenz von Lebenszeitdiagnosen der Agoraphobie nach DSM-IV.  
% = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

Unter den *SGCE*-Mutationsträgern ohne Myoklonus-Dystonie (*SGCE-KM*) konnte bei einem Mann die Diagnose „Agoraphobie“ gestellt werden.

Die Ausprägung der Symptome der Agoraphobie wurde bei den Frauen mit „etwas“ und „stark“ im Verhältnis 3:4 angegeben. Bei den Männern konnte ein *SGCE-MD* Proband sogar in die Kategorie „sehr stark“ eingeordnet werden.

N=12	Schweregrad	Gesamt n	SGCE-MD	SGCE-KM	NL
Männer	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	4	3	1	-
	Stark	1	1	-	-
	Sehr stark	1	1	-	-
Frauen	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	3	3	-	-
	Stark	4	4	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.1.2** Sektion D – Agoraphobie. Angaben zum Ausprägungsgrad der Agoraphobie. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.

Der Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Agoraphobien in der Gruppe *SGCE-MD* war sehr breit gefächert von 14 bis 50 Jahren (Mittelwert  $22.9 \pm 10.1$  Jahre) Das Auftreten von Agoraphobien wurde von 2 von 4 Männern als vorübergehend, jedoch bei 5 von 7 Frauen als kontinuierlich bis zum Zeitpunkt der Befragung angegeben.

## ERGEBNISSE

Verglichen mit der Gruppe von Patienten aus dem Bundesgesundheitssurvey (GHS-MHS) mit einer somatischen Erkrankung, die jedoch nicht neurologisch oder psychiatrisch war, war das Vorkommen von Agoraphobien in der SGCE-MD-Gruppe signifikant erhöht (s. auch Zusammenfassung Tabelle 5.3.1.9) mit einer OR von 15.56 (95% CI 7.33-33.04). Da nur ein Patient in der Gruppe SGCE-KM eine Agoraphobie aufwies war auch hier die OR formal mit 6.41 auffällig. Das Ergebnis verfehlte jedoch mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0.74-55.78 statistische Signifikanz.

### 5.3.1.2 Panikstörung mit Agoraphobie:

Insgesamt erhielten elf Patienten die Diagnose Panikstörung mit Agoraphobie nach DSM-IV. 9 Probanden in dieser Diagnosegruppe waren SGCE-Mutationsträger mit Myoklonus-Dystonie (SGCE-MD, 82%).

	SGCE-MD Anzahl	SGCE-MD %	SGCE-KM Anzahl	SGCE-KM %	NL Anzahl	NL %
Gesamt	9	16.7	-	-	2	3.6
Männer	4	7.4	-	-	-	-
Frauen	5	9.3	-	-	2	3.6

**Tabelle 5.3.1.4.** Prävalenz der Lebenszeitdiagnose „Panikstörung mit Agoraphobie“ nach DSM-IV.  
%=Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL.

Die beiden Probandinnen aus der intrafamiliären Kontrollgruppe waren Mütter von M-D-Patienten. Die im Interview geschilderten Angstattacken und die Antworten erfüllten bei beiden die Kriterien einer Panikstörung mit Agoraphobie. Vom Schweregrad waren die Attacken jedoch so milde, dass eine ärztliche Konsultation weder notwendig noch von den Probanden angestrebt worden war. Während die Attacken bei einer der beiden Patientinnen schon mehr als 20 Jahre zurücklagen, berichtete die andere Patienten aus Familie MD1 über ein Auftreten dieser leichten Attacken auch in den letzten 6 Monaten.

## ERGEBNISSE

	Schweregrad	Gesamt n	SGCE-MD	SGCE-KM	NL
Männer	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	3	3	-	-
	Stark	-	-	-	-
	Sehr stark	1	1	-	-
Frauen	Gar nicht	2	-	-	2
	Etwas	2	2	-	-
	Stark	2	2	-	-
	Sehr stark	1	1	-	-

**Tabelle 5.3.1.5** Sektion D – Panikstörung mit Agoraphobie. Angaben zum Ausprägungsgrad der Panikstörung mit Agoraphobie. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.

Insgesamt gaben neun der SGCE-MD-Probanden an, irgendwann in ihrem Leben schon mal eine Panikstörung mit Agoraphobie erlitten zu haben. Dies entspricht 16.7% der Probanden in dieser Gruppe. Die Diagnose war über alle Familien verteilt anzutreffen. Davon waren 9,3% Frauen und 7.4% Männer. Dies entsprach einem Verhältnis Frauen : Männer von 1.25 : 1. Auffällig war im Vergleich der intrafamiliären Kontrollen ohne Mutation zur SGCE-MD Gruppe, dass in letzterer Gruppe jeweils eine Frau und ein Mann mit sehr starken Symptomen der Panikstörung mit Agoraphobie waren. Das Manifestationsalter der am schwersten betroffenen lag beim Probanden bei 6 Jahren, die Probandin entwickelte Symptome erst mit 28 Jahren. Insgesamt lagen die Manifestationsalter in der genetischen Gruppe (SGCE-MD) zwischen 6 und 40 Jahren (Mittelwert  $22.3 \pm 11.7$  Jahre), wobei vier Probanden die Panikstörung erstmals für ein Alter zwischen 6-14 Jahren angaben.

Nur zwei Patienten hatten anhaltend Probleme, weitere drei jedoch Attacken in den letzten 12 Monaten vor der Befragung.

Verglichen mit der Kontrollgruppe des GHS-MHS ergab sich für SGCE-Mutationsträger mit Myoklonus-Dystonie eine signifikante Odds-Ratio von 13.77 (95%-Konfidenzintervall 6.16-30.78, s. auch Abschnitt 5.3.1.9)

## ERGEBNISSE

### 5.3.1.3 Generalisierte Angststörung:

Insgesamt konnte bei vier der Befragten die Diagnose einer „generalisierten Angststörung“ gestellt werden. Es waren ausschließlich Frauen betroffen.

	SGCE-MD Anzahl	SGCE-MD %	SGCE-KM Anzahl	SGCE-KM %	NL Anzahl	NL %
Gesamt	3	5.6	-	-	1	1.8
Männer	-	-	-	-	-	-
Frauen	3	5.6	-	-	1	1.8

**Tabelle 5.3.1.6** Prävalenz der „Generalisierten Angststörung“ (Lebenszeitdiagnose) nach DSM-IV. %=Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

Drei gehörten der Probandengruppe der *SGCE*-MD an. Eine Frau war in der Gruppe der Mutations-Negativen Ehefrau eines Patienten. Alle drei *SGCE*-Mutationsträgerinnen hatten eine starke oder sehr starke Ausprägung der Symptome. Hierin unterschieden sie sich nicht von der Ehefrau eines Patienten die ebenfalls an einer GAD litt. Das Manifestationsalter der GAD lag bei einer M-D-Patientin im 7. Lebensjahr und war zum Zeitpunkt des Interviews immer noch anhaltend. Bei den anderen beiden Patientinnen manifestierte sich die GAD bis zum Ende der dritten Lebensdekade (Mittelwert der Gruppe *SGCE*-MD  $21.3 \pm 10.1$  Jahre) und hielt für 1 bzw. 5 Jahre an.

	Schweregrad	Gesamt n	<i>SGCE</i> -MD	<i>SGCE</i> -KM	NL
Männer	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	-	-	-	-
	Stark	-	-	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-
Frauen	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	-	-	-	-
	Stark	2	2	-	-
	Sehr stark	1	1	-	-

**Tabelle 5.3.1.7** Sektion D – Generalisierte Angststörung (GAD). Angaben zum Ausprägungsgrad der GAD. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.

## ERGEBNISSE

Trotz der geringen Zahl an betroffenen *SGCE*-Mutationsträgern ergab der Vergleich mit dem Kontrollkollektiv aus dem GHS-MHS aufgrund der niedrigen Prävalenz von GAD in der Kontrollpopulation eine signifikant erhöhte Odds Ratio von 3.71 (95%-Konfidenzintervall 1.11-12.40, s. auch Tabelle Abschnitt 5.3.1.9).

### 5.3.1.4 Spezifische Phobie Blut-Typus:

Insgesamt waren neun Probanden in der vorliegenden Studie von einer Spezifischen Phobie vom Blut-Typ betroffen. In dieser Diagnosegruppe sind Phobien enthalten, die Spritzen, Blut und blutende Verletzungen zum Inhalt haben. Sechs Probanden aus der Gruppe *SGCE*-MD (11,1%, m : w = 1 : 1) gaben die Symptome an, die zur Diagnose nach DSM-IV führten.

	<i>SGCE</i> - MD Anzahl	<i>SGCE</i> - MD %	<i>SGCE</i> - KM Anzahl	<i>SGCE</i> - KM %	NL Anzahl	NL %
Gesamt	6	11.1	1	10.0	2	3.6
Männer	3	5.6	1	10.0	-	-
Frauen	3	5.6	-	-	2	3.6

**Tabelle 5.3.1.8** Prävalenz von Lebenszeitdiagnosen der spezifischen Phobie vom Bluttyp nach DSM-IV. % = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %*SGCE*-MD, %*SGCE*-KM oder %NL

Von insgesamt zehn Probanden der Gruppe *SGCE*-KM in der vorliegenden Studie gab ein Patient, der die Mutation von seiner Mutter ererbt hatte, Symptome der „Blut-Phobie“ mit Symptombeginn im 50. Lebensjahr für 12 Jahre an. Die Symptomschwere war jedoch minimal, so dass weder eine Beeinträchtigung im Alltag noch die Notwendigkeit ärztlicher oder psychologischer Behandlung bestand.

In der „NL“-Gruppe führten die Antworten von zwei Patientinnen zur Diagnose einer „Blut-Phobie“, welche jeweils im Schulkindalter begann und bis zum Zeitpunkt des Interviews anhaltend war. Auch bei diesen beiden Probandinnen hatte die Phobie nur milden Charakter, dies im Gegensatz zur geschlechtsunabhängig überwiegend starken Symptomausprägung in der *SGCE*-MD-Gruppe.

## ERGEBNISSE

	Schweregrad	Gesamt n	SGCE-MD	SGCE-KM	NL
Männer	Gar nicht	1	-	1	-
	Etwas	1	1	-	-
	Stark	1	1	-	-
	Sehr stark	1	1	-	-
Frauen	Gar nicht	1		-	1
	Etwas	1	-	-	1
	Stark	3	3	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.1.9** Sektion D – Spezifische Phobie vom Blut-Typ. Angaben zum Ausprägungsgrad der „Blut-Phobie“. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.

Der Manifestation der Symptome der Blut-spezifischen Phobie war bei allen bis auf zwei Probanden (jeweils MD-positiv) lang anhaltend. In der Gruppe „SGCE-MD“ lag der Beginn der „Blut-Phobie“ im Durchschnitt bei 26.0 Jahren ( $\pm$  13.7 Jahren, Bereich 8 – 50 Jahre).

Verglichen mit dem Kollektiv von 2477 Patienten mit jeweils einer nicht-neurologischen, somatischen Erkrankung war wiederum lediglich die Odds Ratio für die SGCE-MD-Gruppe mit 6.33 (95% Konfidenzintervall 2.58-15.56, s. auch Abschnitt 5.3.1.9) statistisch signifikant.

### 5.3.1.5 Spezifische Phobie Tier-Typus:

Sieben Befragte gaben die Symptome einer Spezifischen Phobie vom Tier-Typus an (v. a. Spinnen und Schlangen). Alle sieben gehörten der Gruppe SGCE-MD an. 11,1% der 13% mit Tierphobien waren Frauen; dies entsprach sechs Frauen mit SGCE-Mutationen.

Lediglich ein Mann in der SGCE-MD-Gruppe hatte eine Tierphobie. Dieser Proband gab an, starke Symptome einer Phobie zu haben. Bei den Frauen der SGCE-MD-Gruppe war bei vier Probandinnen die Phobiediagnose mild, bei einer davon an der Grenze zu unerschwellig.

## ERGEBNISSE

Die Tierphobie fing bei allen bis auf einen in sehr frühem Lebensalter an, zwischen 4 und 12 (Mittleres Manifestationsalter  $10.3 \pm 8.4$  Jahre, Bereich 4-30 Jahre). Nur bei zwei Probanden waren die Symptome lang anhaltend, bestanden aber zum Zeitpunkt des Interviews nicht mehr.

	SGCE-MD Anzahl	SGCE-MD %	SGCE-KM Anzahl	SGCE-KM %	NL Anzahl	NL %
Gesamt	7	13.0	-	-	-	-
Männer	1	1.9	-	-	-	-
Frauen	6	11.1	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.1.10** Prävalenz von Lebenszeitdiagnosen der spezifischen Phobie vom Tier-Typ nach DSM-IV. % = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

Auch in dieser Subgruppe der Phobien zeigte sich verglichen mit den Lebenszeitprävalenzen des GHS-MHS eine statistisch signifikante Odds Ratio mit 7.98 bei einem Konfidenzintervall von 3.36-18.96 (s. Übersicht auch in Abschnitt 5.3.1.9).

	Schweregrad	Gesamt n	SGCE-MD	SGCE-KM	NL
Männer	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	-	-	-	-
	Stark	1	1	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-
Frauen	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	3	3	-	-
	Stark	3	3	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.1.11** Sektion D – Spezifische Phobie vom Tier-Typ. Angaben zum Ausprägungsgrad der „Blut-Phobie“. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.



## ERGEBNISSE

### 5.3.1.6 Spezifische Phobie Umwelt-Typus:

In dieser Sektion des M-CIDI-Interviews wurden die DSM-IV Kriterien für Phobien vom Umwelt-Typus untersucht. Enthalten waren Phobien gegenüber Höhen, Stürmen, Gewittern oder Gewässern. Insgesamt führten die Antworten von 17 der 119 Probanden zu DSMIV-Diagnosen. Alle Patienten litten an Höhenangst. Damit war diese Diagnose nach der sozialen Phobie die zweithäufigste in der gesamten Untersuchung.

	SGCE-MD Anzahl	SGCE-MD %	SGCE-KM Anzahl	SGCE-KM %	NL Anzahl	NL %
Gesamt	14	25.9	-	-	3	5.5
Männer	3	5.6	-	-	1	1.8
Frauen	11	20.4	-	-	2	3.6

**Tabelle 5.3.1.12.** Prävalenz von Lebenszeitdiagnosen der spezifischen Phobie vom Umwelttypus nach DSM-IV. % = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

14 von 17 der Probanden mit dieser Diagnose gehörten der Gruppe SGCE-MD an (m : w = 3 : 11). Der Mittelwert des Erkrankungsbeginns lag in der SGCE-MD-Gruppe bei  $18.1 \pm 6.8$  Jahren (Bereich 6-31 Jahre). In dieser Gruppe waren Frauen damit fast viermal häufiger betroffen als Männer. Auch drei Familienmitglieder ohne SGCE-Mutation litten an einer Phobie vom Umwelttyp. Bei den SGCE-Mutationsträgern ohne Bewegungsstörung konnte die Diagnose „Spezifische Phobie vom Umwelttypus“ nicht gestellt werden.

	Schweregrad	Gesamt n	SGCE-MD	SGCE-KM	NL
Männer	Gar nicht	1	1	-	-
	Etwas	2	1	-	1
	Stark	1	1	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-
Frauen	Gar nicht	3	1	-	2
	Etwas	4	4	-	-
	Stark	6	6	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.1.13** Sektion D – Spezifische Phobie vom Umwelt-Typus. Angaben zum Ausprägungsgrad der „Blut-Phobie“. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.

## ERGEBNISSE

In der Gruppe der Familienangehörigen ohne *SGCE*-Mutation lag nur bei 5,5% die Diagnose der Umwelttypus-Phobie vor. Der Schweregrad der Höhenangst variierte zwischen den untersuchten Probanden stark. Wie bei den anderen Phobien war in der Gruppe „NL“ ohne *SGCE*-Mutation der Schweregrad „gar nicht“ oder nur „etwas“ den Alltag beeinträchtigend. Auch 50% der *SGCE*-Mutationsträger gaben die Höhenangst als „gar nicht“ oder „etwas einschränkend“ an. Sieben *SGCE*-Mutationsträger ( m : w = 1 : 6) starke Höhenangst mit Alltagsrelevanz.

Das Manifestationsalter lag sehr breit gefächert zwischen dem 6. und dem 31. Lebensjahr, wobei 7 von 14 einen Symptombeginn vor dem 18. Lebensjahr aufwiesen. Drei *SGCE*-Mutationsträger hatten auch Höhenangst in den letzten sechs Monaten vor dem Interviewtermin. Verglichen mit der Kontrollgruppe aus dem GHS-MHS 1998/1999 zeigte sich wiederum nur für die Gruppe der *SGCE*-Mutationsträger mit Myoklonus-Dystonie eine signifikante Odds Ratio von 16.24 (95%-Konfidenzintervall 8.42-31.33). Die Odds Ratios sind in einer Übersicht in Abschnitt 5.3.1.9 zusammengefasst.

### 5.3.1.7 Soziale Phobie:

Soziale Phobien sind bei Dystonien eine bekannte psychiatrische Komorbidität. Auch in der vorliegenden Studie konnten insgesamt 17 Probanden mit einer „sozialen Phobie“ nach DSM-IV Kriterien diagnostiziert werden. 15 davon waren *SGCE*-Mutationsträger mit Myoklonus-Dystonie (*SGCE*-MD). Es handelt sich dabei um die häufigste psychiatrische Diagnose in der vorliegenden Arbeit. Bei 14 von 15 Patienten konnte die generalisierte Form der sozialen Phobie diagnostiziert werden, bei der jedwede soziale Situation als Auslöser der Ängste wirken kann. Somit litten 27.8% der Patienten aus der *SGCE*-MD Gruppe an einer sozialen Phobie.

## ERGEBNISSE

	SGCE-MD Anzahl	SGCE-MD %	SGCE-KM Anzahl	SGCE-KM %	NL N	NL %
Gesamt	15	27.8	1	10	1	1.8
Männer	5	9.3	-	-	-	-
Frauen	10	18.5	1	10	1	1,8

**Tabelle 5.3.1.14** Prävalenz von Lebenszeitdiagnosen sozialer Phobie nach DSM-IV.  
% = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

10/15 M-D Patienten (66,66%) gaben auch soziophobische Symptome zum Zeitpunkt der Befragung an. Drei weitere Patientinnen gaben an, die Symptome einer generalisierten Soziophobie für mehr als 20 Jahre gehabt zu haben. Bei 13 von 15 Patienten manifestierte sich die Soziophobie vor dem 18. Lebensjahr, wobei auffiel, dass bei insgesamt sieben Patienten der Beginn in der Zeit der Pubertät (14.-18. Lebensjahr) lag (Mittelwert des Manifestationsalters der SGCE-MD-Gruppe  $13,2 \pm 5.2$  Jahre, Bereich 5-22 Jahre).

Entsprechend dem klinisch in der Öffentlichkeit stigmatisierenden Krankheitsbild der M-D zeigten auch in der Gruppe der SGCE-Mutationsträger mit M-D 12/15 Probanden starke oder sehr starke Symptome einer generalisierten sozialen Phobie.

	Schweregrad	Gesamt n	SGCE-MD	SGCE-KM	NL
Männer	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	1	1	-	-
	Stark	2	2	-	-
	Sehr stark	1	1	-	-
Frauen	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	2	2	-	-
	Stark	8	7	1	-
	Sehr stark	3	2	-	1

**Tabelle 5.3.1.15** Sektion D – Soziale Phobie. Angaben zum Ausprägungsgrad. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.

## ERGEBNISSE

Da in der Kontrollpopulation des GHS-MHS soziale Phobien nur bei 2% der Probanden mit einer somatischen Erkrankung vorkamen, zeigte sich in der Gruppe *SGCE*-MD aber auch in der Gruppe *SGCE*-KM eine signifikante Odds Ratio für die Assoziation von sozialer Phobie und *SGCE*-Mutation. Da in der Gruppe *SGCE*-KM nur ein Patient von 10 vertreten war, zeigte das 95%-Konfidenzintervall eine erhebliche Breite von 1.3-76.70, so dass das Ergebnis nicht generalisiert werden kann. Für *SGCE*-MD Patienten war die Odds-Ration mit 20.33 sogar noch höher (95%-Konfidenzintervall 10.2-40.52).

### 5.3.1.8 Spezifische Phobie vom Situativen-Typus:

Im Gesamtkollektiv von 119 Probanden erfüllten 11 die Diagnosekriterien für eine situative Phobie nach DSM-IV. Hierunter fallen z.B. Klaustrophobien, Flugangst oder andere situative Phobien, deren spezifische Situation der Proband selbst nennen kann.

	<i>SGCE</i> - MD Anzahl	<i>SGCE</i> - MD %	<i>SGCE</i> - KM Anzahl	<i>SGCE</i> - KM %	NL N	NL %
Gesamt	9	16.7	-	-	2	3.6
Männer	3	5.6	-	-	-	-
Frauen	6	11.1	-	-	2	3.6

**Tabelle 5.3.1.16** Prävalenz von Lebenszeitdiagnosen situativer Phobien DSM-IV.  
% = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %*SGCE*-MD, %*SGCE*-KM oder %NL

Die Diagnose der Spezifischen Phobie vom Situativen Typus wurde in der Gruppe der manifestierenden Erkrankten bei insgesamt 16,7% gestellt, wobei die Frauen davon 11,1% ausmachten. In der Gruppe *SGCE*-KM fanden sich bei 10 Probanden keine situativen Phobien. In der Gruppe der gesunden Probanden waren 3,6% betroffen. Hier konnten zwei Patientinnen identifiziert werden.

Der Schweregrad bei den männlichen Probanden wurde einheitlich gering mit „etwas“ angegeben, unter den Frauen war das Verhältnis von „etwas“ und „stark“ mit 3 : 3 ausgeglichen.

## ERGEBNISSE

	Schweregrad	Gesamt n	SGCE-MD	SGCE-KM	NL
Männer	Gar nicht	-	-	-	-
	Etwas	3	3	-	-
	Stark	-	-	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-
Frauen	Gar nicht	2	-	-	2
	Etwas	3	3	-	-
	Stark	3	3	-	-
	Sehr stark	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.1.17** Sektion D – Phobien vom situativen Typ und ihre Ausprägung von „gar nicht“ bis „sehr stark“. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.

In der Gruppe der SGCE-Mutationsträger lag der Symptombeginn zwischen 10 und 42

Jahren (Durchschnittliches Erkrankungsalter  $27.9 \pm 8.3$  Jahre) traten die ersten Symptome

auf und dauerten bis auf drei Fälle bis zur Untersuchung an. Nur eine Patientin hatte einen

Symptombeginn unter 18 Jahren.

## ERGEBNISSE

### 5.3.1.9 Übersicht über den Vergleich Kontrollgruppe GHS-MS vs. Myoklonus-Dystonie

#### Familien für die Sektion D

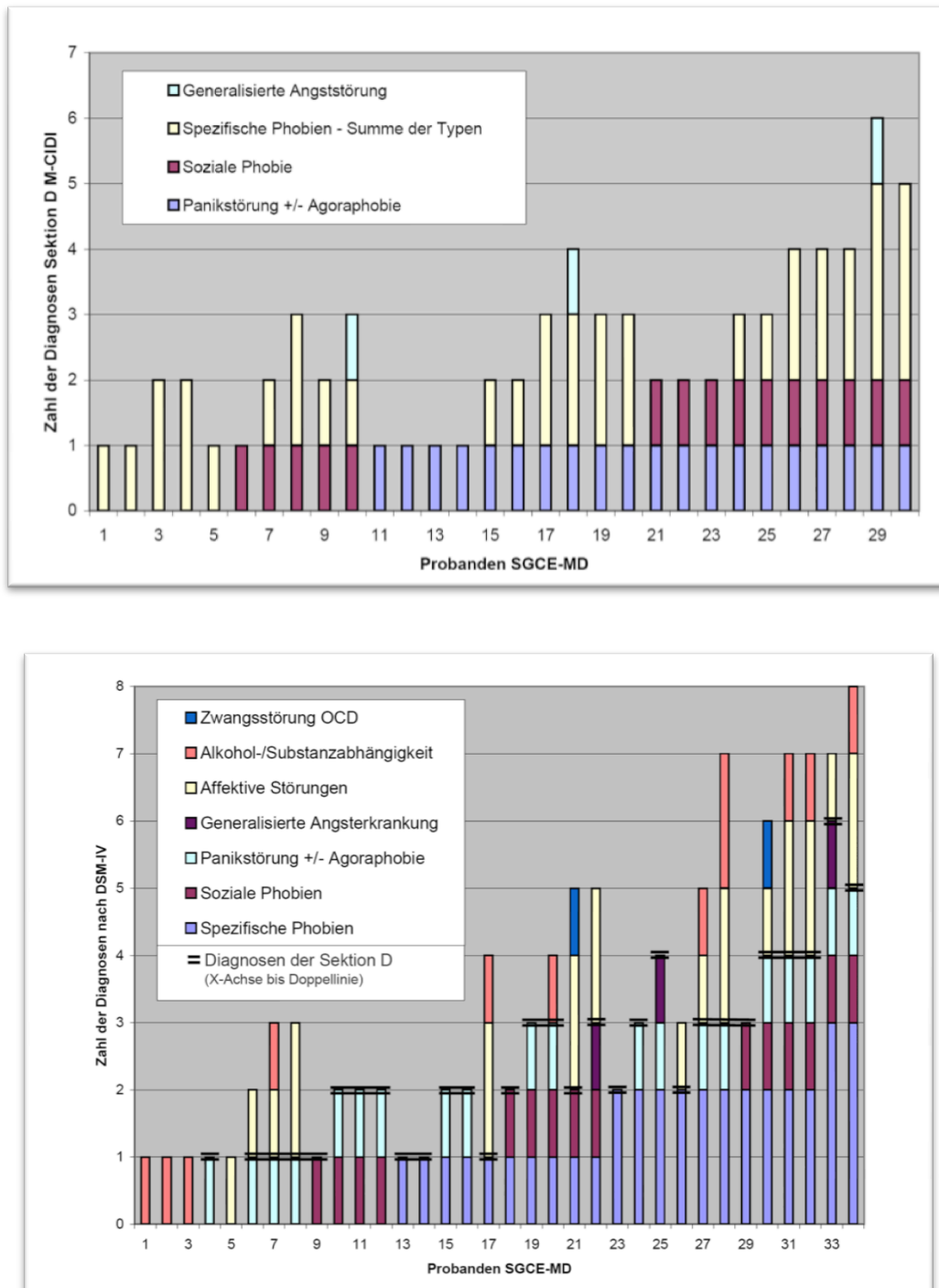
Sektion D	Kontrollen GHS-MHS (n=2477)			NL vs. Kontrollen (n=55)		SGCE-KM vs. Kontrollen (n=10)		SGCE-MD vs.Kontrollen (n=54)	
	n	%	95%CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95%CI
Panikstörung mit Agoraphobie	37	1.5	1.1-2.1	2.36	0.56-9.95	-	-	13.77*	6.16-30.78
Spezifische Phobien gesamt	193	7.8	6.8-8.9	1.1	0.43-2.82	1.93	0.22-17.36	8.93*	5.16-15.49
Blut	48	1.9	1.5-2.6	0.93	0.13-6.93	5.62	0.70-45.40	6.33*	2.58-15.56
Situativ	59	2.4	1.8-3.1	1.45	0.35-6.08	-	-	8.73*	4.01-18.99
Tier	49	2.0	1.5-2.6	-	-	-	-	7.98*	3.36-18.96
Umwelt	58	2.4	1.9-3.0	2.21	0.67-7.35	-	-	16.24*	8.42-31.33
Soziale Phobie	51	2.0	1.6-2.7	0.82	0.11-6.10	9.98*	1.30-76.70	20.33*	10.20-40.52
Agoraphobie (ohne Panikstörung)	49	2.0	1.5-2.6	-	-	6.41	0.74-55.78	15.56*	7.33-33.04
Generalisierte Angststörung GAD	43	1.7	1.3-2.4	0.96	0.13-7.12	-	-	3.71*	1.11-12.40

**Tabelle 5.3.1.18** Zusammenfassung der Odds Ratios für die Sektion D Angst- und Panistörungen des M-CIDI-Interviews. Häufungen von Angststörungen und Phobien kamen fast ausschließlich in der Gruppe von SGCE-Mutationsträgern mit Myoklonus-Dystonie (SGCE-MD) vor. Lediglich für soziale Phobien zeigte sich bei einer erhöhten Odds Ratio bei den SGCE-Mutationsträgern ohne Bewegungsstörung. \* = statistisch signifikante Odds Ratios, da das 95%-Konfidenzintervall den Wert 1 nicht einschließt. Aufgrund der vergleichsweise kleinen Probandengruppen ergaben sich sehr weit streuende Konfidenzintervalle. CI = Konfidenzintervall.

In den Abschnitten 5.3.1.1-5.3.1.8 wurden die Ergebnisse für die diagnostizierten Erkrankungen der Sektion im Einzelnen diskutiert. Die statistische Auswertung des Vergleichs der drei Gruppen in den Myoklonus-Dystonie-Familien mit den Probanden des GHS-MHS wird in diesem Abschnitt tabellarisch zusammengefasst wiedergegeben. Die Einzelergebnisse sind in den Unterüberschriften dargelegt.

## ERGEBNISSE

### Graphischer Überblick über die Diagnoseverteilung in Sektion D



**Abb. 5.7 und 5.8** Verteilung der Diagnosen in der Sektion D des DIA-X/M-CIDI-Interviews. Dargestellt sind die 30 Probanden aus der SGCE-MD-Gruppe, die in dieser Sektion Diagnose erhielten.

Die häufigsten Diagnosemuster waren Panikstörung ± Agoraphobie, soziale und 1-3 spezifische Phobien (20%, n=6), Panikstörung ± Agoraphobie und spezifische Phobien (16.7%; n=5) sowie bei drei Probanden Dreifachkombinationen mit generalisierter Angststörung.

## ERGEBNISSE

### 5.3.1.10 Major Depression:

In diesem Abschnitt werden die Diagnosen aus den M-CIDI Sektionen E/F dargestellt. Nach DSM-IV Kriterien ergaben die Interviews die Diagnose einer „Major Depression“ bei 15 Probanden. Zwei Probandinnen stammten aus der Gruppe „NL“ ohne SGCE-Mutation. Eine gab an, dass die Symptome schon im 7. Lebensjahr begonnen hätten und rezidivierend auftreten würden. Eine depressive Episode war nach den dimensional Kriterien des M-CIDI als „schwer“ zu kategorisieren. Die andere Patientin, Mutter einer SGCE-Mutationsträgerin litt an einer schweren, nicht chronischen Major Depression in den letzten 6 Monaten vor dem Interview.

	SGCE-MD Anzahl	SGCE-MD %	SGCE-KM Anzahl	SGCE-KM %	NL N	NL %
Gesamt	12	25.9	1	1.9	2	3.6
Männer	3	5.6	-	-	-	-
Frauen	9	20.4	1	1.9	2	3.6

**Tabelle 5.3.1.19** Prävalenz von Lebenszeitdiagnosen der Major Depression nach DSM-IV. % = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

Auffällig war in dieser Sektion des DIA-X/M-CIDI-Interviews die deutlich höhere Lebenszeitprävalenz der „Major Depression“ bei Frauen. Immerhin 7 Patientinnen aus der Gruppe „SGCE-MD“ gaben Interview-Antworten, die zur Diagnose des höchsten Schweregrads der Depression führten. Im Gegensatz zu den Phobien war das Manifestationsalter der Major Depression bei allen Patienten über 17 Jahren, meist in Mitte der dritten Lebensdekade (Durchschnitt  $28 \pm 8.9$  Jahre, Bereich 17-50 Jahre). Nur zwei Mutationsträger mit M-D hatten chronische Depressionen, bei allen anderen traten entweder einzelne Episoden (n=5) oder rezidivierende Episoden auf (n=7).



## ERGEBNISSE

	Schweregrad	Gesamt n	SGCE-MD	SGCE-KM	NL
Männer	Gar nicht	-	-	-	-
	Leicht	-	-	-	-
	Mittelschwer	2	2	-	-
	Schwer	1	1	-	-
Frauen	Gar nicht	-	-	-	-
	Leicht	2	1	1	-
	Mittelschwer	1	1	-	-
	Schwer	9	7	-	2

**Tabelle 5.3.1.20** Sektion E/F – Major Depression. Angaben zum Ausprägungsgrad der Depression. Die Auswertung erfolgte im Lebenszeitprävalenz-Modus.

Wieder verglichen mit der großen Kontrollkohorte aus dem GHS-MHS zeigte sich trotz der vielen Probanden mit schweren Störungen in unserer Studie nur eine verglichen zu den Phobien geringere, signifikante Assoziation mit Myoklonus-Dystonie. Die Odds-Ratio für die Gruppe „SGCE-MD“ betrug 2.95 (95%-Konfidenzintervall 1.54-5.65)

### 5.3.1.11 Dysthyme Störung:

11 der insgesamt 119 Befragten wiesen eine Dysthyme Störung auf. Alle der 11 Probanden mit dieser affektiven Störung waren in der Gruppe der SGCE-MD-Patienten zu finden, wobei die Antworten der Frauen fast doppelt so häufig zur Diagnose einer dysthymen Störung zu führten.

	SGCE- MD Anzahl	SGCE- MD %	SGCE- KM Anzahl	SGCE- KM %	NL N	NL %
Gesamt	11	20.4	-	-	-	-
Männer	4	7.4	-	-	-	-
Frauen	7	13.0	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.1.21** Prävalenz einer „Dysthymen Störung“ nach DSM-IV als Lebenszeitdiagnose. Alle elf Patienten hatten anhaltende Symptome bzw. einer Symptome auch in den letzten 6 Monaten vor der Befragung.  
% = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

## ERGEBNISSE

Die ersten Krankheitszeichen traten bei zwei Patienten bereits in der Pubertät (14.bzw. 16. Lebensjahr) auf. Die Erstmanifestation der übrigen Probanden war in der 3-5. Lebensdekade (Mittelwert des Erstmanifestationsalters 29.9 Jahre  $\pm$  9.0 Jahre, Bereich 14-45 Jahre).

Die Odds Ratio verglichen mit dem Kontrollkollektiv aus dem GHS-MHS lag bei 5.88 (95%Konfidenzintervall 2.94-11.73)

### 5.3.1.12 Sektion F – Hypomanie, Manie, Bipolare Störung

Die Diagnose Hypomanie wurde bei den 119 befragten in der vorliegenden Studie nicht gestellt. Ein *SGCE*-Mutationsträger litt an einer Manie im Alter von 24-26 Jahren. Diese Störung ist für die M-D mit *SGCE*-Mutation sehr selten, war aber wegen ihrer Alltagsrelevanz auch unabhängig von der vorliegenden Studie bereits zum Zeitpunkt ihres Auftretens diagnostiziert worden.

### 5.3.1.13 Übersicht über den Vergleich Kontrollgruppe GHS-MS vs. Myoklonus-Dystonie Familien für die Sektionen E/F

Die Ergebnisse des Vergleichs der drei Gruppen aus den Myoklonus-Dystonie-Familien mit der großen Vergleichskohorte aus dem GHS-MHS ergaben sowohl für die Diagnose der „Major Depression“ als auch für die dysthyme Störung eine signifikante Assoziation mit Odds-Ratios von 2.95 bzw. 5.88.

Sektion E/F	Kontrollen GHS-MHS (n=2477)			NL vs. Kontrollen (n=55)		<i>SGCE</i> -KM vs. Kontrollen (n=10)		<i>SGCE</i> -MD vs.Kontrollen (n=54)	
	n	%	95%CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95%CI
Major affective disorder (Rezidivierend od. Bipolar)	233	9.4	8.3-10..6	0,33	0.08-1.37	1.52	0.22-10.76	2.95*	1.54-5.65
Dysthyme Störung	110	4.4	3.7-5.3	-	-	-	-	5.88*	2.94-11.73

**Tabelle 5.3.1.22** Zusammenfassung der Odds Ratios für die Sektion E/F Affektive Störungen. Eine signifikante Assoziation bestand nur mit Probanden bei denen eine *SGCE*-Mutation auch klinisch eine Myoklonus-Dystonie auslöste. 95% CI = 95%-Konfidenzintervall.  
\*= statistisch signifikante Odds Ratio

## ERGEBNISSE

### 5.3.2 Sektion I – Störungen durch Alkohol

In der Sektion I des M-CIDI werden die Diagnosegruppen Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit differenziert. Beide Krankheitsgruppen werden durch die zusätzliche Toleranzentwicklung, Entzugssymptome und die Einengung des täglichen Lebens auf die Droge Alkohol gekennzeichnet.

#### 5.3.2.1 Alkoholmissbrauch:

Alkoholmissbrauch ohne Abhängigkeit trat nur bei vier Probanden aus den M-D-Familien auf. Alle wiesen keine SGCE-Mutation auf. Es handelte sich um Angehörige der Familien MD2, MD7 und MD9. Alkohol wurde ohne Anzeichen des körperlichen Entzugs für 1-25 Jahre missbräuchlich konsumiert. Zum Zeitpunkt des Interviews gab keiner der Befragten Antworten, die auf einen persistierenden Alkoholmissbrauch hätten schließen lassen.

Eine Korrelation des SGCE-Mutationsstatus mit Alkoholmissbrauch wurde folglich nicht berechnet. Die Diagnose war jedoch in der Gruppe der Kontrollpersonen ohne Mutation signifikant mit einer Odds-Ratio von 4.14 (95%-Konfidenzintervall 1.36-12.62) erhöht.

	SGCE- MD Anzahl	SGCE- MD %	SGCE- KM Anzahl	SGCE- KM %	NL N	NL %
Gesamt	-	-	-	-	4	7.2
Männer	-	-	-	-	3	5.5
Frauen	-	-	-	-	1	1.8

**Tabelle 5.3.2.1** Prävalenz von Lebenszeitdiagnosen des Alkoholmissbrauchs nach DSM-IV. Bei SGCE-Mutationsträgern wurde kein Alkoholmissbrauch sondern nur Alkoholabhängigkeit diagnostiziert. % = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

#### 5.3.2.2 Alkoholabhängigkeit ± Alkoholmissbrauch

Eine Abhängigkeit von Alkohol war bei 11 Befragten aufgrund ihrer Interviews zu diagnostizieren. Die Probanden stammten sämtlich aus der Gruppe „SGCE-MD“, waren also SGCE-Mutationsträger mit Symptomen der Alkoholabhängigkeit. Nur bei 3 von 11 Personen bestand die Alkoholabhängigkeit noch in den letzten sechs Monaten vor der Befragung.

## ERGEBNISSE

Die Alkoholabhängigkeit trat meist am Ende der zweiten bzw. Anfang der dritten Lebensdekade auf (Manifestationsalter im Mittel  $22.9 \pm 5.0$  Jahre, Bereich 16-30 Jahre).

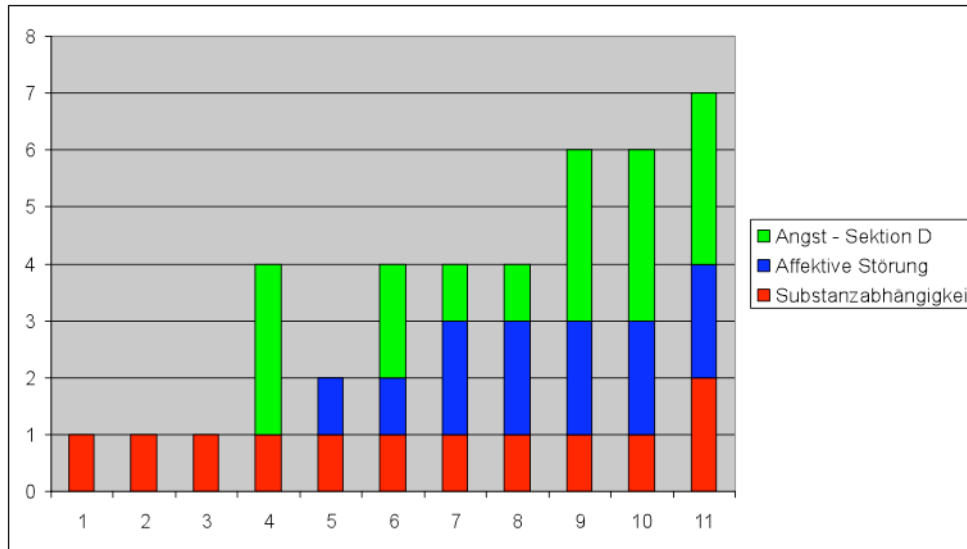
Fünf der *SGCE*-Mutationsträger mit Alkoholabhängigkeit stammten aus der Familie MD1, während die übrigen sich auf die Familien MD2, MD4, MD8 und 9 bzw. MD 11 und 13 mit jeweils einem Betroffenen verteilten.

	<i>SGCE</i> - MD Anzahl	<i>SGCE</i> - MD %	<i>SGCE</i> - KM Anzahl	<i>SGCE</i> - KM %	NL N	NL %
Gesamt	11	20.4	-	-	-	-
Männer	5	9.3	-	-	-	-
Frauen	6	11.1	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.2.2** Prävalenz der Lebenszeitdiagnosen von Alkoholabhängigkeit DSM-IV. 7/11 Probanden erfüllten auch die Kriterien für Alkoholmissbrauch. % = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %*SGCE*-MD, %*SGCE*-KM oder %NL

Immerhin sieben der elf Probanden erfüllten die Kriterien für Alkoholmissbrauch und – abhängigkeit.

## ERGEBNISSE



**Abb 5.9.** Psychiatrische Komorbiditäten von SGCE-Mutationsträgern mit Bewegungsstörung (SGCE-MD), bei denen auch eine Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit diagnostiziert werden konnte. Alleine 6 Patienten hatten sowohl eine zusätzliche Major Depression als auch mindestens eine Diagnose aus der Sektion „Angst“ des DIA-X-Interview. Auffällig war, dass 8 von 11 SGCE-MD Probanden mit der Diagnose Alkoholabhängigkeit (eine mit zusätzlicher Medikamentenabhängigkeit) in der Lebenszeitprävalenz-Untersuchung typische psychiatrische Komorbiditäten von Alkoholabhängigen aufwiesen. Jeweils 1 Proband hatte zusätzlich eine Störung aus dem Bereich Affektive Störungen (Major Depression) oder eine Angststörung der DIA-X Sektion „D“. 6 von 11 Probanden hatten zusätzliche Störungen aus beiden Gruppen.

### 5.3.2.3 Übersicht über den Vergleich Kontrollgruppe GHS-MS vs. Myoklonus-Dystonie Familien für die Sektion I

Auch in der Kontrollgruppe von 2477 Patienten mit einer somatischen Erkrankung zeigte sich mit 6.7% (167/2477 Betroffene, 95%CI: 5.7-7.9) eine hohe Prävalenz der Alkoholabhängigkeit.

## ERGEBNISSE

Sektion I	Kontrollen GHS-MHS (n=2477)			NL vs. Kontrollen (n=55)		SGCE-KM vs. Kontrollen (n=10)		SGCE-MD vs. Kontrollen (n=54)	
	n	%	95%CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95%CI
Alkoholabhängigkeit	167	6.7	5.7-7.9	-	-	-	-	3.35*	1.56-7.21
Alkoholmißbrauch	60	2.4	1.8-3.3	4.14*	1.36-12.62	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.2.3** Übersicht der Odds Ratios für die Sektion I Alkohol-bezogene Erkrankungen. In der Gruppe der Alkohol-Abhängigen waren fünf SGCE-Mutationspositive aus Familie MD1. 95% CI = 95%-Konfidenzintervall. \*= statistisch signifikante Odds Ratio.

Trotzdem war das Risiko der SGCE-Mutationsträger für diese psychiatrische Diagnose mit einer Odds-Ratio von 3.35 nochmals statistisch signifikant höher.

### 5.3.3 Sektion K – OCD, Zwangsstörungen

Nur zwei von 119 befragten Probanden erfüllten die diagnostischen Kriterien für eine Zwangsstörung. Je ein Mann und eine Frau der Gruppe der MD-Patienten waren betroffen.

	SGCE- MD Anzahl	SGCE- MD %	SGCE- KM Anzahl	SGCE- KM %	NL N	NL %
Gesamt	2	3.8	-	-	-	-
Männer	1	1.9	-	-	-	-
Frauen	1	1.9	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.3.1** Prävalenz der Diagnose „Obsessive compulsive disorder OCD“ im Modus Lebenszeitprävalenz nach DSM-IV. Nur SGCE-Mutationsträger mit Myoklonus-Dystonie wiesen diese Störung auf. % = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

Bei beiden Patienten war die Erkrankung auch noch zum Zeitpunkt des Interviews anhaltend. Das Alter bei Erstmanifestation lag bei 13 bzw. 34 Jahren.

Aufgrund des sehr seltenen Auftretens von OCD in der Kontrollgruppe des GHS-MS mit 0.8% (95%CI: 0.5-1.2) war das Risiko bei SGCE-Mutationsträgern mit einer Odds Ratio von 4.72 erhöht, wenngleich aufgrund der kleinen Fallzahl das 95%-Konfidenzintervall einen erheblichen Bereich von 1.1-20.25 umfasste.

## ERGEBNISSE

Sektion K	Kontrollen GHS-MHS (n=2477)			NL vs. Kontrollen (n=55)		SGCE-KM vs. Kontrollen (n=10)		SGCE-MD vs. Kontrollen (n=54)	
	n	%	95%CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95%CI
OCD (Obsessive compulsive disorder)	19	0.8	0.5-1.2	-	-	-	-	4.72*	1.10-20.25

**Tabelle 5.3.3.2** Odds Ratios für die Sektion K Zwangsstörung. Die Odds Ratio war bei nur zwei Diagnosen in der Gruppe SGCE-MD im Vergleich zur Kontrollpopulation signifikant. 95% CI = 95%-Konfidenzintervall. \*= statistisch signifikante Odds Ratio.

### 5.3.4 Sektion L – Medikamenten- und Drogenabhängigkeit und –missbrauch

In der Sequenz der durchgeführten Sektionen wurden die Medikamenten bzw. Drogenbezogenen Störungen als letztes abgefragt. Keiner der 119 Befragten erfüllte nach den Angaben des M-CIDI-Interviews die diagnostischen Kriterien des alleinigen Medikamenten- oder Drogenmissbrauchs.

	SGCE-MD Anzahl	SGCE-MD %	SGCE-KM Anzahl	SGCE-KM %	NL N	NL %
Gesamt	1	1.9	-	-	1	1.9
Männer	-	-	-	-	1	1.9
Frauen	1	1.9	-	-	-	-

**Tabelle 5.3.4.1** Prävalenz der Lebenszeitdiagnosen von Medikamenten bzw. Drogenabhängigkeit nach DSM-IV. % = Prozentsatz der jeweiligen Gruppe, %SGCE-MD, %SGCE-KM oder %NL

Eine M-D Patientin aus Familie MD1, welche auch eine Alkoholabhängigkeit aufwies litt auch an einer Benzodiazepinabhängigkeit. In der Gruppe der Mutations-negativen Patienten fiel ein Patient mit einer Cannabis-Abhängigkeit im Alter von 14-17 Jahren auf, die zum Zeitpunkt des Interviews bereits beendet war.

## ERGEBNISSE

Sektion L	Kontrollen GHS-MHS (n=2477)			NL vs. Kontrollen (n=55)		SGCE-KM vs. Kontrollen (n=10)		SGCE-MD vs. Kontrollen (n=54)	
	n	%	95%CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95%CI
Medikamenten- /Drogenabhängigkeit	24	1.0	0.6-1.5	1.88	0.25-14.27	-	-	1.73	0.22-13.52

**Tabelle 5.3.4.2** Odds Ratios für die Sektion L Medikamenten-/Drogenabhängigkeit. Zum Zeitpunkt des Interviews litt lediglich eine Patientin an einer Benzodiazepin-Abhängigkeit. Aufgrund der kleinen Fallzahl waren die Assoziationen nicht signifikant. 95% CI = 95%-Konfidenzintervall. \*= statistisch signifikante Odds Ratio.

### 5.3.5 Übersicht über die Manifestationsalter der psychiatrischen Komorbidität

Das Manifestationsalter der psychiatrischen Komorbidität für die Beurteilung wichtig, ob es sich eher um eine reaktives Phänomen auf die chronische Erkrankung M-D handelt oder ob es sich um mutations-bedingte Störungen handelt, ist krankheits-assoziierte Störung ist. Folglich ist der nachfolgenden Tabelle dargestellt, in welchem durchschnittlichen Alter die einzelnen psychiatrischen Symptome auftraten.

Psychiatrische Diagnose	Anzahl (n) SGCE-MD	Durchschnittliches Manifestationsalter (Jahre)	Bereich (Jahre)
Agoraphobie ohne Panikstörung	11	22.9±10.1	14-50
Panikstörung mit Agoraphobie	9	22.3±11.7	6-40
Generalisiert Angststörung	3	21.3±10.1	7-29
Blut-Phobie	6	26.0±13.7	8-50
Tier-Phobie	7	10.3±8.4	4-30
Umwelt-Phobie	14	18.1±6.8	6-31
Situative Phobie	9	27.9±8.3	10-42
Soziale Phobie	15	13.2±5.2	5-22
Major Depression	12	28.0±8.9	17-50
Dysthyme Störung	11	29.9±9.0	14-45
Alkoholabhängigkeit	11	22.9±5.0	16-30
Zwangsstörung	2	n.a.	13,34



## **6 DISKUSSION – PSYCHIATRISCHES KOMORBIDITÄTSMUSTER DER MYOKLONUS-DYSTONIE**

Das Dystonie-Plus-Syndrom „Myoklonus-Dystonie“ zeigt in seiner erblichen Form ein typisches Muster psychiatrische Komorbidität. Diese ist wie die vorliegende Analyse zeigt häufig, tritt aber nicht zwangsläufig auf.

Diese Schlussfolgerung kann aus der Analyse der psychiatrischen Erkrankungen bei *SGCE*-Mutationsträgern verglichen mit Familienangehörigen und insbesondere mit Populationskontrollen gezogen werden:

Von 54 mutations-positiven Myoklonus-Dystonie-Patienten wiesen 34 psychiatrische Komorbiditäten auf, wobei 26 zwischen zwei bis acht verschiedene Lebenszeit-Diagnosen aus verschiedenen Kategorien psychiatrischer Erkrankungen zeigten. In der Gruppe der *SGCE*-Mutationsträger ohne Bewegungsstörung wurden drei Probanden mit einer psychiatrischen Komorbidität diagnostiziert, wobei der Schweregrad deutlich geringer war als in der Gruppe der M-D Patienten. Alle psychiatrischen Diagnosen der mutations-negativen intrafamiliären Vergleichsprobanden zeigten höchstens milde Formen psychiatrischer Erkrankungen. Nur ein Proband ohne *SGCE*-Mutation wies dabei eine psychiatrische Doppeldiagnose auf.

### **6.1 Angsterkrankungen und das *SGCE*-Gen**

Basis des typischen Befundmusters bei *SGCE*-Mutationsträgern mit Myoklonus-Dystonie (*SGCE*-MD) war, dass alleine 30 *SGCE*-MD Patienten mindestens eine Diagnose aus der Sektion D „Angst“ des M-CIDI-Interviews erhielten. Diese Akkumulation ist im Vergleich zu den gesunden Familienmitgliedern und insbesondere zur Allgemeinbevölkerung klinisch auffällig und statistisch signifikant.

Vor allem zwei Gründe sprechen für ein spezifisches Phänomen, das durch spezifische Störungen des ZNS bei *SGCE*-Mutationsträgern verursacht sein könnte:

## DISKUSSION

Zum einen wird ein Defizit GABAerger Neurotransmitter sowohl als ursächliches Defizit sowohl für Angsterkrankungen aber auch für Myoklonus-Dystonie angenommen (Zwanzger and Deckert 2007 R-09-1550) (Kinugawa, Vidailhet et al. 2008 R-09-1002); Myoklonus-Dystonie und Angststörungen können beide durch Benzodiazepine oder Alkohol gebessert werden.

Des Weiteren wurde ein Mausmodell (Knock-out des *SGCE*-Gens) publiziert, bei dem die Tiere bei fehlender *SGCE*-Expression einen der humanen Erkrankung ähnlichen Phänotyp zeigen (Yokoi, Dang et al. 2006 R-06-1262). Erste Laborversuche mit diesen Tieren bewiesen, dass die genetische Modifikation das Gleichgewicht von Dopamin und Serotonin im ZNS stört und ein Serotonin-Defizit ähnlich wie bei Menschen mit Angsterkrankungen oder Depressionen vorzuliegen scheint.

### **6.1.1 Soziale Phobien**

Nicht unerwartet konnte bei 15/54 (28%) der SGGE-MD Gruppe die Diagnose „Soziale Phobie“ gestellt werden (Lebenszeit-Prävalenz-Modus). Damit ist diese Störung bei M-D Patienten in der vorliegenden Untersuchung mehr als doppelt so häufig wie in der deutschen Bevölkerung (13.3%) (Renneberg and Strohle 2006 R-09-1552).

## DISKUSSION

Dies ist ein für Dystonie-Patienten erwarteter Wert, da schon andere Autoren soziale Phobien als häufige Komorbidität von primärer Dystonien beschrieben hatten. So berichteten Gündel et al. über eine Prävalenz sozialer Phobien von über 50% bei insgesamt 116 Schiefhals-Patienten. In dieser Untersuchung wurden die psychiatrischen Diagnose mittels strukturiertem klinischen Interview (SCID-I) nach DSM-IV-Kriterien gestellt (Gündel, Wolf et al. 2001 R-02-1122). Auch in einer Nachfolgestudie dieser Arbeitsgruppe konnten die Autoren die hohe Rate sozialer Phobien bei Schiefhalspatienten (CD) bestätigen. Diese war sogar höher als bei einer Vergleichsgruppe von Patienten mit kreisrundem Haarausfall (Alopecia areata, AA). CD und AA wurden als Vergleichskrankheiten ausgewählt, da es sich bei beiden um für die Umwelt leicht sichtbare, stigmatisierende Erkrankungen handelt. Trotzdem wiesen 70.8% der CD aber nur 39.6% der AA-Patienten in der Lebenszeitprävalenz-Untersuchung die Diagnose soziale Phobie auf (Gündel, Wolf et al. 2003 R-06-1022). Die soziale Phobie der CD-Patienten trat in beiden Studien erst nach der Manifestation des Schiefhalses auf. Somit ist anzunehmen, dass die soziale Phobie der CD-Patienten zumindest teilweise ein reaktives Phänomen auf die nicht kontrollierbare Erkrankung darstellt (Sharma, Gupta et al. 2002 R-03-1271).

Auch bei allen unseren *SGCE*-MD Probanden trat die soziale Phobie nach dem Auftreten der Myoklonus-Dystonie auf (13.2 +/- 5.2 Jahre). Bei ca. 50% fiel der Beginn der sozialen Phobie in die Pubertät (14.-18. Lebensjahr). Somit ist auffällig, dass unter allen in psychiatrischen Komorbiditäten sich die soziale Phobie (neben der kleineren Gruppe der Tier-Phobien) als erste manifestiert. Diese legt den Schluss nahe, dass auch bei den hier untersuchten Patienten das Anderssein, die häufige Ablehnung und der Spott der Altersgenossen starke und zeitnahe Reaktionen nach Manifestation der Bewegungsstörung auslösten. In dieser Situation gaben viele *SGCE*-MD Patienten die soziale Isolation als relativ angenehmer als eine soziale Exposition zu empfinden.

## DISKUSSION

Die Symptome der Myoklonus-Dystonie sind in Ruhe häufig minimal sind, in den folgenden drei von insgesamt sieben Auslösesituationen (A.-G. im DIA-X-Interview) können sie jedoch spezifisch getriggert werden:

Fragekatalog nach DSM-IV im M-CIDI (Frage D20)	Auslösbare Bewegungsstörung bei M-D
zu <b>essen</b> oder zu <b>trinken</b> , während andere Ihnen dabei zuschauen könnten?	Myoklonien und/oder Tremor Hals und obere Extremität
zu <b>schreiben</b> , während Ihnen jemand dabei zuschaut?	Aktionsmyoklonien oder Schreibkrampf
vor anderen zu <b>sprechen</b> ?	Spasmodische Dysphonie

Entsprechend haben alle 15 M-D-Patienten mit der Diagnose „Soziale Phobie“ auch die Frage 20B positiv beantwortet, da bei ihnen die Bewegungsstörung beim Schreiben getriggert wird. Allerdings haben auch 14 von 15 Patienten andere Auslösesituationen der „sozialen Phobie“ angegeben, die nicht typischerweise Myoklonus-Dystonie triggern.

Diese Häufung bei *SGCE*-Mutationsträgern spricht für einen disponierenden Effekt der M-D für soziale Phobien mit der Gefahr der sekundären Generalisierung und Auslösung und der Auslösung sozialer Ängste auch durch andere Faktoren.

## DISKUSSION

Worin genau die Disposition besteht, konnte bislang noch nicht geklärt werden. Nach der „behavioral inhibition“ Theorie können Verhaltenshemmungen z.B. durch Krankheit im Kindes- und Jugendalter die Entstehung soziale Phobien durch eine erlernte Zurückhaltung in sozialen Situationen bahnen (Renneberg and Strohle 2006 R-09-1552). Zudem beruht die Einschätzung sozialer Situationen bei sozialen Phobikern mehr als bei anderen Patienten auf der Wahrnehmung von Körperreaktionen (Gerlach, Murlane et al. 2004 R-09-1560). Die Triggerung von Myoklonien unter Stress bei M-D könnte hier aus psychiatrischer Sicht als wesentlicher, phobie-auslösender Faktor einer Chronifizierung sozialer Ängste eingeordnet werden. In der funktionellen Bildgebung zeigt sich bei spezifischen Phobien und Panikattacken eine Hypoaktivität präfrontaler kortikaler Areale. Die Amygdala wird hierdurch disinhibiert. Diese Vorgänge sind durch ein permanent bestehendes GABAerges Defizit begünstigt wie es für die M-D anzunehmen (Engel, Bandelow et al. 2009 R-09-1818). Klinische Korrelate der Hypoaktivität wären dann ungehemmte Angst und Panik im Fall der Phobien und Panikattacken. Im Gegensatz dazu zeigen Imaging-Studien beim andauernden sorgenvollen Grübeln und Nachsinnen der generalisierten Angststörung eine relative präfrontale Hyperaktivität.

Erst die technischen Möglichkeiten der letzten Jahre erlauben auch funktionelle MR-Untersuchungen subkortikaler Regionen mit ausreichender Auflösung. Unabhängig von Bewegungsstörungen konnte die Dysfunktion des Striatums bei generalisierter sozialer Phobie durch ein Defizit des impliziten Lernens gezeigt werden (Sareen, Campbell et al. 2007 R-09-1819). Vice versa ist also die Disposition für eine soziale Phobie durch Basalganglienerkrankungen wie Dystonien nicht verwunderlich.

## DISKUSSION

Auch bei Sozialphobikern ohne Bewegungsstörung, die eine Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit entwickelten, konnte festgestellt werden, dass die soziale Phobie vor der Abhängigkeitserkrankung begann (Merikangas, Stevens et al. 1998 R-05-1321). Somit ergibt das Bild einer fehlgeschlagenen „Selbstmedikation“ der Phobie wie der Myoklonus-Dystonie durch im Krankheitsverlauf nicht mehr kontrollierbaren Alkoholkonsum (s. auch Abschnitt 6.4 Abhängigkeitserkrankungen). Zu diesem Befund passt auch, dass das Manifestationsalter der Alkoholabhängigkeit ( $22.9 \pm 5.0$  Jahre) sehr viel später als das der sozialen Phobien lag ( $13.2 \pm 5.2$  Jahre).

### **6.1.2 Andere Phobien**

Wie aus neueren epidemiologischen Studien zu erwarten war, wiesen auch die Probanden in der Kontrollpopulation des Bundesgesundheitssurveys eine hohe Prävalenz von Phobien auf. Für alle spezifischen Phobien lag diese im Lebenszeitprävalenz-Modus bei 7.8% (s. auch Tabl. 5.3.11.8). Vergleichbare Prävalenzraten konnten auch bei einer CIDI-Befragung in Italien erhoben werden (de Girolamo, Polidori et al. 2006 R-09-1820). Die Prävalenz spezifischer Phobien lag hier im Lebenszeitprävalenzmodus bei 5.7% (95%-CI 4.3-7.0). Wie von Patienten mit Phobien ohne Bewegungsstörung bekannt, wiesen auch einige SGCE-MD Patienten mit sozialen Phobien weitere spezifische Phobien auf. Gleichsinnig mit den sozialen Phobien waren bei den SGCE-Mutationsträgern mit M-D in der vorliegenden Arbeit auch die Spezifischen Phobien vom Blut-, Tier- und Umwelt-Typus sowie vom situativen Typus signifikant häufiger verglichen mit gesunden Familienangehörigen aber auch verglichen mit dem Kontrollkollektiv von Patienten aus dem Bundesgesundheitssurvey (s. Tabelle 5.3.1.18). Eine Häufung eines spezifischen Typs der Phobien war nicht feststellbar, jedoch zeigte verglichen mit den anderen Komorbiditäten gerade die Tier-Phobie eine früheres Manifestationsalter ( $10.3 \pm 8.4$  Jahre).

## DISKUSSION

Ein neueres Verursachungsmodell von Angsterkrankungen passt gut zur Situation der Patienten mit Myoklonus-Dystonie: Umweltfaktoren wie die Zuweisung einer Außenseiterrolle durch den Beginn der auffälligen Erkrankung M-D in der Kindheit zusammen mit noch nicht näher bekannten aber mutmaßlich u.a. GABAergen Defiziten können als maßgebliche Determinanten der Entstehung von spezifischen Phobien aber auch der Agoraphobie und von Panikattacken angenommen werden (Zwanzger and Deckert 2007 R-09-1550).

### **6.1.3 Panikstörung + Agoraphobie**

In einer unlängst veröffentlichten Studie wurde eine sehr große holländische Familie mit M-D auf psychiatrische Komorbidität untersucht. Die Patienten mit Bewegungsstörung zeigten das gleiche Komorbiditätsmuster aus Phobien und Panikstörungen mit/ohne Agoraphobie wie in den deutschen und österreichischen Familien der vorliegenden Studie (Foncke, Cath et al. 2009 R-09-1393).

Bei beiden Untersuchungen traten Angststörungen bei den asymptomatischen *SGCE*-Mutationsträgern nicht auf. Unsere Daten zusammen mit den Ergebnissen von Hess und Foncke legen nahe (Hess, Raymond et al. 2007 R-07-1050) (Foncke, Cath et al. 2009 R-09-1393), dass psychiatrische Symptome ohne Bewegungsstörung keine spezifische Minimalvariante („forme fruste“) einer *SGCE*-Mutation sind.

Unlängst wurde mit ähnlicher Methodik ein vergleichbares psychiatrisches Komorbiditätsmuster auch bei primären fokalen Dystonie identifiziert (Lencer, Steinlechner et al. 2009 R-09-1754). Diese Arbeit identifizierte bei 86 Dystonie-Patienten Odds ratios für z.B. soziale Phobien von 21.6, für Panikstörungen von 11.5 und für spezifische Phobien von lediglich 2.4. Die Autoren korrelierten ihre Ergebnisse mit dem gleichzeitigen Auftreten von Merkmalen einer ängstlichen Persönlichkeit bei den Patienten mit Angsterkrankungen.

## DISKUSSION

Für Myoklonus-Dystonie ist das frühe Manifestationsalter ein in allen großen Studien typisches Kennzeichen. In einer Kohorte französischer M-D Patienten betrug das Manifestationsalter z.B.  $7.2 \pm 6.7$  Jahre (Bereich 1-24 Jahre) (Tezenas du Montcel, Clot et al. 2006 R-05-1655).

Für die Entwicklung einer psychiatrischen Komorbidität dürfte gerade das frühe Manifestationsalter zusammen mit einer mutmaßlichen genetischen Vulnerabilität durch die SGCE-Mutation die entscheidene Prädisposition darstellen. Pathphysiologisch könnte somit für die Entwicklung einer Panikstörung  $\pm$  Agoraphobie entscheidend sein, dass hier die genetische Vulnerabilität durch den Verlust der epsilon-Sarkoglykan-Expression auf vielfältige Stressoren durch die Notwendigkeit zur Krankheitsbewältigung bereits im Kindes- und Jugendalter trifft.

### **6.2 Zwangserkrankung (Obsessive compulsive disorder, OCD)**

Kontroverse Meinungen bestehen bezüglich der Theorie, dass Dystonien und Zwangserkrankungen eine gemeinsame pathophysiologische Grundlage hätten. Grundlage dieser Theorien ist, dass v.a. bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Chorea Huntington, der Progressiven supranukleären Paralyse oder dem Morbus Parkinson Störungen der Basalganglienfunktion gemeinsam mit frontalen-kortikalen Defiziten und psychiatrischen Symptomen auftreten. Von den pädiatrischen, hyperkinetischen Erkrankungen mit Ähnlichkeit zur M-D sind v.a. die autoimmunen Erkrankungen Chorea minor und PANDAS zu nennen, bei denen neben der Bewegungsstörung auch typischerweise Zwangs- oder affektive Störungen auftreten (Pavone, Parano et al. 2006 R-06-1527).



## DISKUSSION

Nach einem erstmals Mitte der 80er Jahre vorgeschlagenen Modell (Alexander, DeLong et al. 1986 R-09-1778) ist diese Komorbidität Ausdruck einer funktionellen Gliederung der Regelkreise zwischen humanem Kortex und den Basalganglien. V.a. eine Störung der orbitofrontalen, limbischen Regelkreise wäre demnach mit psychiatrischen Symptomen vergesellschaftet. Vorgeschlagen auch ein Modell der Basalganglienorganisation bei dem die Pathologie eines Regelsystems, z.B. des motorischen schließlich auch Störungen in mehr als einer funktionelle Domäne verursacht (Joel and Weiner 1994).

Für Dystonien gab es immer wieder Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen die eine Komorbidität mit OCD nahe legten (Bihari, Pigott et al. 1992 R-06-1020) (Bihari, Hill et al. 1992 R-06-1018) (Cavallaro, Galardi et al. 2002 R-06-1358), jedoch auch Untersuchungen die solche Zusammenhänge nicht bestätigen konnten (Grafman, Cohen et al. 1991 R-03-1269). Eine wesentliche Limitation dieser Studien war neben den geringen Fallzahlen (76, bzw. 20 Patienten), die Inhomogenität der rein nach klinischen Einschlusskriterien definierten Untersuchungsgruppen.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 119 Probanden befragt. Aus den Antworten konnte nur bei 3,7% (n=2) aller Befragten die Diagnose einer Zwangsstörung gestellt werden. Dies waren je ein Mann und eine Frau aus der Gruppe der manifestierenden SGCE-Mutationsträger. Beide Probanden gaben als Schweregrad der Zwangssymptome „stark“ an. Die Symptome hielten vom ersten Auftreten (13. bzw. 34. Lebensjahr) bis zum Tag der Befragung an. Inhalt waren bei beiden Patienten Kontrollzwänge.

Nach dem „offenen“ Modell der fronto-striatalen Kreisläufe konnte eine primäre Störung der striatalen Regelkreise eine sekundäre Fehlfunktion auch der offenen Regelkreise, welche die motorischen und die assoziativen Regelkreise überbrücken, verursachen.

## DISKUSSION

Diesem Modell folgend wäre die OCD eine Folge der motorischen Dysfunktion. Dieses Modell ließ sich bisher bei M-D nicht experimentell belegen. In der vorliegenden Untersuchung aber auch schon in der Studie von Saunders-Pullman et al. war die OCD jeweils erst mit Latenz nach Manifestation der Bewegungsstörung aufgetreten (Saunders-Pullman, Shriberg et al. 2002 02-1063). Entgegen der kleinen Anzahl von 2/54 SGCE-MD Patienten in unserer Studie war die Zahl der US-amerikanischen M-D-Patienten mit OCD signifikant erhöht, so dass die Autoren auf eine spezifische Komorbidität M-D mit OCD in einer Untergruppe der Patienten schlossen (Hess, Raymond et al. 2007 R-07-1050). Möglicherweise entstand die unterschiedliche Prävalenz von Zwangsstörungen zwischen US-amerikanischen und europäischen Studien auch durch den Einfluss kultureller Faktoren oder den über die Jahrhunderte geänderten genetischen Hintergrund.

Eine weitere Möglichkeit unterschiedlicher Prävalenzen ist das CIDI-Instrument selbst. Die Retest-Reliabilität für Zwangsstörungen wurden von Stein et al. untersucht (Stein, Forde et al. 1997 R-05-1320). Hier zeigte sich, dass durch eine Fehlinterpretation von Sorgen oder Grübeln durch den Interviewer bei unzureichendem Training diese als Zwangsgedanken eingeschätzt werden können. Dies könnte zu einer falsch-positiven Kategorisierung als OCD in den US-amerikanischen Studien geführt haben. Die 1-Monatsprävalenz einer klinischsignifikanten OCD sank in dieser Studie zwischen der Erstbefragung und dem Retest von 3.1% auf 0.6%, wobei weitere 0.6% bei der Wiederholungsbefragung immerhin noch eine subklinische OCD aufwiesen. Prävalenzraten im Lebenszeitmodus um 1% sind auch in der Kontrollgruppe unserer Studie im GHS nachweisbar (s. Tabelle 5.3.3.2).

Im Vergleich zur Studie von Hess wurden in der vorliegenden Untersuchung Probanden aus mehr als doppelt so vielen Familien (n=14) untersucht, so dass sich hier spezifische Familieneffekte besser mitteln. Dies spricht für eine höhere Repräsentativität der hier erhobenen Daten.

## DISKUSSION

Geringe OCD-Prävalenzen zeigen sich auch in den aktuellen Studien von Foncke und Lencer bei M-D-Patienten (2/14 manifestierende *SGCE*-Mutationsträger, 1/42 Kontrollen) und Patienten mit nicht genetischer, primärer Dystonie (n=2/86). Dass Zwangsstörungen nicht notwendigerweise als Komorbidität genetischer Dystonien angesehen werden sollten, belegt auch die Studie mit *DYT1*-positiver Dystonie, die bei Untersuchung von insgesamt 296 Probanden (96 mit *DYT1*-Dystonie, 60 nicht-manifestierende Genträger) (Heiman, Ottman et al. 2007 R-06-1361). Hier wiesen (untersucht mit dem M-CIDI-Tool) nur jeweils 3/96 bzw. 1/60 Probanden eine Zwangserkrankung auf. Welche Faktoren dazu führen, dass Dystonie-Patienten Zwangssymptome entwickeln muss also noch in weiteren Studien untersucht werden.

Zwangsgedanken (z.B. Angst vor Katastrophen) können im Einzelnen oft schwer von andauernden Ängsten insbesondere bei gleichzeitig bestehender Angsterkrankung unterschieden werden. Auch dieses Faktum mag in einigen Studien zu einer höheren Prävalenz von OCD bei gleichzeitig bestehender generalisierter Angststörung geführt haben. Letztendlich handelt es sich in diesem Bereich um ein schwer zu differenzierendes Kontinuum, da ja mehr als 50% der Allgemeinbevölkerung ritualisiertes Verhalten zeigen oder sorgenvolle Gedanken um Tod oder Verletzung von Angehörigen hegen (Salkovskis and Harrison 1984 R-06-1465) (Muris, Merckelbach et al. 1997 R-06-1466). Ähnliches gilt auch für ritualisiertes Verhalten als Vorstufe für Zwangshandlungen, das bei bis zu 50% der Allgemeinbevölkerung ohne Krankheitswert beobachtet werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wiesen jedoch beide M-D Patienten mit der Diagnose OCD Kontrollzwänge auf (geschlossenen Türe, Herd angelassen), die für sie eine deutliche Beeinträchtigung im Alltag darstellten. Da es sich um Kontrollzwänge handelte war das Problem einer Fehlkategorisierung einer GAD als OCD nicht relevant.

## DISKUSSION

### 6.3 Affektive Störungen und Major Depression

Affektive, v.a. depressive Störungen rückten nach der Publikation einer Missense-Mutation des Dopamin 2- Rezeptors in einer M-D Familie ins Zentrums des forscherschen Interesses. In der Folge wurde die depressive Komorbidität bei M-D hervorgehoben ((Klein, Brin et al. 1999 R-07-1443; Klein, Schilling et al. 2000 01-1067; Scheidtmann, Muller et al. 2000 01-1080; Asmus, Zimprich et al. 2001 R-02-1095).

Reaktiv depressive Störungen sind als Komorbidität von chronischen Erkrankungen etabliert. Besondere Risiken zur Entwicklung einer solchen Komorbidität entstehen durch Erkrankungen, welche mit chronischen Schmerzen einhergehen. So konnte für chronische Rückenschmerzen eine 12-Monatsprävalenz von Depressionen von 4.8% versus 2.7% in der Bevölkerung ohne Rückenschmerzen festgestellt werden (Demyttenaere, Bruffaerts et al. 2007 R-07-1476). Für die Lebenszeitprävalenz ergaben sich im Vergleich zu sonst gesunden jüngeren Menschen Diagnosen einer Depression bei 47% der Patienten mit nicht genetisch gesicherter zervikaler Dystonie, während Kontrolluntersuchungen mit dem M-CIDI Instrument nur Prävalenzen von ungefähr 20% nachweisen (Muller, Kemmler et al. 2002 R-03-1266; Pezawas, Wittchen et al. 2003 R-09-1790a). Allerdings war das Auftreten der Depression bei zervikaler Dystonie stark an die schmerzhaften Krankheitssymptome gekoppelt und rückläufig nach dem Start einer wirksamen Therapie mit Botulinumtoxin. Auch für die Form der DYT1-Dystonie konnte ein erhöhtes Risiko rezidiverender Depressionen (Heiman, Ottman et al. 2004 R-05-1785). In dieser Untersuchung war auch die Lebenszeitprävalenz für rezidivierende schwere Depression mit einer Odds Ratio von 3.04 (95%Konfidenzintervall 0.97-9.50) erhöht. Diese Studie zeigte zwar einen frühen Beginn der Depression bei manifestierenden DYT1-Mutationsträgern, eine Differenzierung nach dem Beginn vor oder nach der Bewegungsstörung wurde jedoch nicht durchgeführt.

## DISKUSSION

Die Lebenszeitprävalenz der Major Depression nach DSM-IV lag in der vorliegenden Untersuchung für eine mittelschwere bis schwere Ausprägung bei 10/54 *SGCE*-Mutationsträgern mit Bewegungsstörung. Die Odds Ratio im Vergleich zur Kontrolle aus dem GHS lag dabei bei 2.95 (95% CI 1.54-5.65). Zusätzlich konnte die Diagnose einer Dysthymie bei 11/54 gestellt werden. Auch hier war die OR signifikant erhöht (5.88, 95% CI 2.94-11.73). Interessanterweise lag die Erstmanifestation der affektiven Störungen im Alter von 17-50 (Major Depression) bzw 14-45 (dysthyme Störung) und war bei allen Patienten erst nach Auftreten der Bewegungsstörung manifest geworden. Das durchschnittliche Manifestationsalter lag für die affektiven Störungen auch um etwa 10 Jahre über dem Alter bei Beginn der sozialen Phobien. Auch dies kann als Hinweis gewertet werden, dass gerade affektive Störungen eine reaktive Komponente aufweisen.

Im Gegensatz zur Studie von Lencer waren die psychiatrischen Symptome in unserer Studie mit oder nach der Manifestation der Bewegungsstörung aufgetreten (Lencer, Steinlechner et al. 2009 R-09-1754). Interessant erscheint hier v.a. dass sich zwischen der vorliegenden Studie an *SGCE*-Mutationsträgern und der Untersuchung von Lencer und Mitarbeitern bei vergleichbarer Komorbidität auch vergleichbare Manifestationsalter ergeben, z.B. in der 3. Lebensdekade bei affektiven Störungen.

### **6.4 Abhängigkeit und Missbrauch von Alkohol oder Substanzen:**

Fall- und Familienbeschreibungen von Myoklonus-Dystonie dokumentieren, dass ein Missbrauch bzw. eine Abhängigkeit von Ethanol oder Benzodiazepinen bei M-D häufig auftreten. In der Lebenszeitprävalenz Untersuchung der vorliegenden Studie konnte eine Alkoholabhängigkeit bei 11/54 Probanden der Gruppe *SGCE*-MD diagnostiziert werden. Bei lediglich 3 Patienten bestand die Alkoholabhängigkeit auch zum Zeitpunkt der Befragung. Mit einer Odds Ration von 3.35 (95% CI 1.56-7.21) war das Risiko durch eine *SGCE*-Mutation bei gleichzeitig bestehender Bewegungsstörung signifikant erhöht.

## DISKUSSION

Ähnliche Ergebnisse zeigten die Voruntersuchungen von Hess und Foncke (Hess, Raymond et al. 2007 R-07-1050; Foncke, Cath et al. 2009 R-09-1393). Dort hatten 7/20 bzw. 3/14 *SGCE*-MD Patienten im Verlauf ihres bisherigen Lebens die diagnostischen Kriterien einer Alkoholkrankheit erfüllt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen und der Manifestation im frühen Erwachsenenalter bleibt in diesen Untersuchungen zunächst unklar, ob es sich um einen spezifischen Effekt der *SGCE*-Mutationen oder um eine erlernte Form der Symptomkontrolle bei Unterdrückung der Bewegungsstörung nach Alkohol- oder Benzodiazepin-Zufuhr handelt. Der positive Effekt von Alkohol auf die Symptome der Myoklonus-Dystonie wurde bereits in den 60er Jahren erstbeschrieben (Daube and Peters 1966) und besonders für die genetische Form der Erkrankung verursacht durch *SGCE*-Mutationen bestätigt (Zimprich, Grabowski et al. 2001 01-1059; Asmus, Zimprich et al. 2002 R-02-1186; Grunewald, Djarmati et al. 2008 R-08-1085).

Aus den pharmakologischen Eigenschaften von Ethanol (Nutt 2006 R-06-1456) kann auf die bei Myoklonus-Dystonie gestörten Neurotransmittersysteme geschlossen werden:

Ethanol weist bei einer insgesamt komplexen Psychopharmakologie vor allem zwei wichtige Eigenschaften auf. Zum einen ist es ein Agonist am ionotropen gamma-Aminobuttersäure (GABA)-A Rezeptor. Durch die Bindung von Ethanol an diesen Rezeptor werden zentrale Neurone unspezifisch gehemmt. Des Weiteren wird durch den Antagonismus von Ethanol am zentralen NMDA-Rezeptor die zentrale Erregung gehemmt. Auch weitere Neurotransmittersysteme, wie das Dopamin- oder das endogene Opioid-System werden durch Ethylalkohol beeinflusst (Lingford-Hughes and Nutt 2003 R-06-1458).

## DISKUSSION

Die Verminderung der Myoklonien durch Alkohol hat vermehrten Alkoholmissbrauch bzw. -abhängigkeit in den betroffenen Familien zur Folge. In einer Studie mit einer Familie von 6 Generationen und 26 Betroffenen (Kyllerman, Forsgren et al. 1990 01-1105) wurde bei etwa 65% der Familienmitglieder mit Myoklonus-Dystonie (17/26) eine Alkoholstörung diagnostiziert. 7 Patienten litten an einer Alkoholabhängigkeit, bei 10 bestand ein Alkoholmissbrauch. Auch in anderen Familien mit M-D konnte ein gutes Ansprechen auf Ethanol festgestellt werden, ohne dass dies zu alkohol-bezogenen Störung der Mutationsträger führte. So berichteten Klein et al in der Familie, in der sowohl die DRD2-Rezeptorvariante als auch eine SGCE-Mutation bei den Betroffenen festgestellt werden konnte, dass von neun Mutationsträgern keiner eine Abhängigkeitserkrankung entwickelte (Klein, Brin et al. 1999 R-07-1443; Klein, Liu et al. 2002 R-02-1084).

Interessanterweise tritt eine Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV auch bei 15.1% vs. 4.5% der primären Dystonie-Patienten in der Studie von Lencer et al. auf (Lencer, Steinlechner et al. 2009 R-09-1754). Leider fehlen in dieser Publikation die Angaben zur Prävalenz der Alkoholsensitivität der Dystonie. Klinische Erfahrung und eine begrenzte Zahl von Fallberichten deuten jedoch daraufhin, dass weit weniger als 5% der primären Dystoniepatienten eine objektivierbare Symptomkontrolle durch Ethanolzufuhr erfahren (Gudin, Vaamonde et al. 1993 R-09-1792).

Aus der Abhängigkeitsforschung bekannt ist, dass die Alkohol- oder Substanzprobleme häufig auch als in Verbindung mit Depression oder Angststörungen auftreten. So stellte es sich auch für bei 11 SGCE-MD Probanden dar. Immerhin 6/11 SGCE-MD Probanden wiesen zusätzlich zur Substanzabhängigkeit sowohl eine Major Depression und eine Diagnose aus dem Spektrum der Angsterkrankungen auf. Dieses Komorbiditätsmuster wurde bereits vor mehr als 10 Jahren bei der Untersuchung von Alkoholabhängigen identifiziert (Merikangas, Stevens et al. 1998 R-05-1321). Anders als bei dieser Studie, bei der soziale Phobien noch am wenigsten mit Alkoholabhängigkeit korreliert waren, hatten alle SGCE-MD Probanden mit sozialen Phobien auch mindestens eine weitere Diagnose aus der Sektion „D“.

## DISKUSSION

Der Effekt des Zugangs zu psychiatrischer Versorgung, der v.a. für die ländliche Bevölkerung wesentlich zu sein scheint (Simmons and Havens 2007 R-09-1793), konnte bei unserer Untersuchung keine wesentliche Rolle gespielt zu haben, da alle Patienten entweder in Großstadt-Nähe (z.B. Berlin) oder in der Nähe (< 10km) zu einer Stadt mit entsprechender fachärztlicher Versorgung lebten.

Die Ätiologie von Alkohol- und Substanzabhängigkeit in einem Spannungsfeld zwischen Umwelt- und Sozialeinflüssen, die auf eine entsprechende genetische Disposition treffen. Dies wird deutlich, dass in der vorliegenden Untersuchung alleine 6 von 11 Patienten (54.5%) mit Alkoholabhängigkeit aus derselben Familie MD1 stammten.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung sprechen insgesamt gegen eine streng monogenetische Verursachung der Alkoholabhängigkeit durch das *SGCE*-Gen. Die Patienten sind je nach Umgang ihres sozialen Umfelds mit Alkohol aber signifikant stärker gefährdet eine Abhängigkeit zu entwickeln. Einen ganz praktischen Anteil an der Chronifizierung eines Alkoholkonsums dürfte auch das sog. Rebound-Phänomen spielen, also eine relative Zunahme der Myoklonien beim Nachlassen der Wirkung von GABAergen Substanzen. Einige Patienten gaben an, den Alkoholkonsum fortgesetzt zu haben, um die Myoklonien gleich bleibend zu unterdrücken.



## DISKUSSION

Das Ausmaß der Begünstigung einer Abhängigkeitsentwicklung durch die *SGCE*-Mutation selbst konnte im Rahmen der in dieser Arbeit verwendeten Methoden nicht untersucht werden. Die bisher verfügbare begrenzte Evidenz aus genomweiten Assoziationsstudien zu Alkoholismus zeigt über die Vielzahl der genomweit signifikanten Signale kein konvergent signifikant assoziiertes Gen (Uhl, Drgon et al. 2008 R-09-1794). Insbesondere liegt das dem *SGCE*-Gen nächste Signal in einer genomweiten Assoziationsstudie ca. 15 Megabasen zentromerisch auf dem langen Arm des Chromosoms 7. Vielfältige Einflüsse könnten bei der Abhängigkeitsentwicklung über Störungen der GABAergen Neurotransmission ablaufen. Im Focus des Interesses der Forschung über Mechanismen der Abhängigkeit steht hier v.a. eine Störung der Corticoid-Anpassungsmechanismen, die im Rahmen der Reaktion des Körpers auf Stress ablaufen (Uhart and Wand 2009 R-09-1402). Aktuell ist ausser der indirekten Vermutung eines GABAergen Defizits bei M-D Patienten durch die therapeutische Wirksamkeit von Alkohol und Benzodiazepinen keine direkte pathophysiologische Verbindung zum Stresssystem erkennbar. Ausserdem gehen aktuelle Übersichtsarbeiten zur Genetik der Abhängigkeit von einem genetischen Einfluss von ca. 50% aus, der aber durch polygene Einflüsse verursacht erscheint (Schuckit 2009).

### **6.5 Einordnung der nicht-manifestierenden *SGCE* Mutationsträger**

Für die DYT1-Dystonie verursacht durch Mutationen im *TorsinA* Gen ist eine erheblich reduzierte Penetranz (<30%) lange bekannt (Kock, Naismith et al. 2006 R-06-1324). Wissenschaftliche Untersuchungen konzentrierten sich auf die Identifizierung von Minimalvarianten oder Endophenotypen durch elektrophysiologische Untersuchungen oder funktionelle Bildgebung (Carbon, Su et al. 2004 R-07-1248; Asanuma, Ma et al. 2005 R-05-1799; Carbon, Ghilardi et al. 2008 R-08-1159).

## DISKUSSION

Für die Myoklonus-Dystonie war die Frage nach klinischen Minimalvarianten besonders interessant, da sich hier eine genetische Besonderheit des *SGCE*-Gens auswirken könnte. *SGCE* unterliegt dem maternalen genomischen Imprinting. Das maternale Allel, egal ob mutiert oder Wildtyp, ist stets durch Promotermethylierung inaktiv und wird nicht transkribiert. Hierdurch lässt sich erklären, dass die Kinder von Frauen mit M-D praktisch nie eine Bewegungsstörung aufweisen (Grabowski, Zimprich et al. 2003 R-03-1114) (Kinugawa, Vidailhet et al. 2008 R-09-1002). Erste Untersuchungen zur psychiatrischen Komorbidität der Myoklonus-Dystonie noch vor Identifikation des *SGCE*-Gens zeigten eine (Saunders-Pullman, Shriberg et al. 2002 02-1063) erhöhte Prävalenz von Alkoholabhängigkeit und generalisierter Angststörung bei *M-D Risikohaplotypträgern* ohne Bewegungsstörung (5/11 bzw. 2/11 Probanden). Alle hatten das Risikoallel maternal geerbt. In der Nachfolgeuntersuchung der gleichen Arbeitsgruppe zeigte sich nur noch ein erhöhter Wert für Alkoholabhängigkeit (4/10 Probanden). In der Untersuchung der holländischen Familie hatte nur ein Proband mit *SGCE*-Mutation aber ohne Bewegungsstörung (*SGCE*-KM) eine psychiatrische Komorbidität mit einer Zwangsstörung.

In unserer Arbeit waren die psychiatrischen Komorbiditäten selten und gering ausgeprägt. Bei allerdings nur 10 Probanden der *SGCE*-KM-Gruppe wurden nur jeweils einmal die Diagnosen "Major depression, Blut-Phobie, Agoraphobie und Soziale Phobie gestellt. Nur verglichen mit der grossen Kontrollgruppe aus dem GHS von 2477 Probanden war statistisch das Auftreten der sozialen Phobie signifikant (OR 9.98, 95%CI 1.3-76.7). Aus dem Konfidenzintervall wird schnell deutlich, dass auch in der vorliegenden Studie die *SGCE*-KM-Gruppe zu klein war, um abschließende Aussagen treffen zu können. Allerdings ergeben sich auch aus allen Untersuchungen zusammen keine Hinweise für eine ähnliche starke psychiatrische Komorbidität wie bei den manifestierenden *SGCE*-Mutationsträgern.

## DISKUSSION

Die Häufung bestimmter psychiatrischer Erkrankungen in einzelnen M-D-Familien (s. auch Abschnitt Alkoholabhängigkeit) auch bei Personen ohne M-D belegt vielmehr die im Einzelnen häufig noch nicht verstandenen Gen-Umwelteinflüsse bei der Entstehung gerade von Abhängigkeitserkrankungen und Zwangsstörungen. Hierbei dürfte es neben der genetischen Komponente entscheidend sein, dass Kindern von *SGCE-MD* Patienten schon in prägenden Phasen Lebensumstände und Verhaltensweisen im Sinne eines Rollenlernens nachahmen können (Agrawal and Lynskey 2008 R-09-1824) (Rector, Cassin et al. 2009 R-09-1424).

### **6.6 Stellerwert des Krankheitsbeginns in der Kindheit die psychiatrische Komorbidität**

Besondere Beachtung bei der Entwicklung psychiatrischer Komorbidität verdient der pädiatrische Krankheitsbeginn der Myoklonus-Dystonie. Hierbei stellt sich v.a. die Frage, ob die psychiatrischen Symptome eher direkte Folge der *SGCE*-Mutation waren, oder ob die psychiatrische Komorbidität durch die frühzeitige Aussenseiterrolle als chronisch Kranker in wichtigen Sozialisationsphasen in Schule und Beruf bedingt war.

*SGCE*-Mutationsträger eignen sich besonders für derartige Untersuchungen, da einerseits die Erkrankung sich fast regelhaft bis spätestens bis zum Schulalter manifestiert (mittleres Erkrankungsalter in der Studie von Tezenas et al. 2006 7.2 Jahre  $\pm$  6.7 Jahre (Bereich 1-24 Jahre) (Tezenas du Montcel, Clot et al. 2006 R-05-1655) andererseits die Bewegungsstörung nach außen hin meist deutlich sichtbar ist und durch Stress und Angst erheblich zunimmt.

## DISKUSSION

Bei der im DIA-X-Interview enthaltenen retrospektiven Registrierung des Beginns der psychiatrischen Komorbidität fällt auf, dass alle psychiatrischen Diagnosen ausser den affektiven (Major Depression und Dysthymie), der isolierten Agoraphobie und den Zwangsstörungen bei den jüngsten Betroffenen schon in der ersten Lebensdekade beginnen. Wenngleich die psychiatrische Komorbidität hier nicht früher sondern allenfalls gleichzeitig mit der Manifestation der Bewegungsstörung auftritt, ist dieser frühe Beginn unter der Einschränkung einer rein retrospektiven Erfassung sehr bemerkenswert. Wie auch im Abschnitt soziale Phobie diskutiert, ist diese mit einem durchschnittlichen Manifestationsalter von  $13.2 \pm 5.2$  Jahren die früheste Komorbidität gefolgt von der Phobie vom Tiertypus.

Andere Studien zur psychiatrischen Komorbidität bei chronischen Erkrankungen mit Beginn im Kindesalter liegen für Kinder und Jugendliche mit Asthma, Epilepsie und Diabetes vor (Benton, Ifeagwu et al. 2007 R-09-1798). Hier konnten Studien verschiedener Forschergruppen fast übereinstimmend zeigen, dass eine Depression bei Kindern und Jugendlichen aller drei Krankheitsgruppen mit 20-30% häufig war (Kovacs, Obrosky et al. 1997 R-09-1827; Jacobson, Samson et al. 2002 R-09-1826; Caplan, Siddarth et al. 2005 R-09-1828; Goodwin, Messineo et al. 2005 R-09-1825). Gerade diese affektiven Störungen beginnen in dem Kollektiv unserer Untersuchung deutlich später als die Angsterkrankungen der M-CIDI-Sektion „D“. Während bei Asthma, Diabetes und Epilepsie eine direkte Beeinflussung der Neurotransmission im ZNS denkbar aber nicht zwangsläufig vorherrschendes Merkmal ist, ist ein direkter Zusammenhang bei M-D pathophysiologische wahrscheinlich. Ein kausaler Zusammenhang ist um so mehr anzunehmen, als dass auch für zervikale Dystonien, für die noch keine genetische Testung verfügbar ist, eine signifikant höhere Prävalenz von sozialen Phobien gezeigt werden konnte verglichen mit einer anderen äußerlich stigmatisierenden Erkrankung, der Alopezia areata (Gundel, Wolf et al. 2003 R-06-1022).

## DISKUSSION

Den genauen Zusammenhang werden wahrscheinlich nur multizentrische, multinationale Studien aufdecken, die prospektiv durchgeführt werden müssten. Nur so könnte einwandfrei gezeigt werden, wie der zeitliche Zusammenhang der psychiatrischen Komorbiditäten sich darstellt.

### 6.7 Methodische Fragen

Da es sich bei der genetisch-bedingten Myoklonus-Dystonie um eine sehr seltene Erkrankung handelt, war es aus Gründen der Praktikabilität unabdingbar, eine Methode auszuwählen die in großen Studien standardisiert war, bei der aber nicht ein persönlicher Besuch jedes Studienteilnehmers notwendig war. Für diesen Zweck erfüllte das Telefongestützte M-CIDI-Interview die genannten Bedingungen.

Die Ergebnisse von Telefoninterviews können jedoch mit systematischen Fehlern behaftet sein. Ein besonderes Problem könnte sein, dass die Patienten auf die Interviewfragen nicht wahrheitsgemäß antworten. Derartige Probleme können jedoch nur stichprobenartig durch den Vergleich mit Aussendiagnosen (vorliegende Dokumentation über Arztbesuche und Behandlungen sowie Vordokumentation aus früheren persönlichen Kontakten) überprüft werden. In keinem Fall der vorliegenden Untersuchung ergab sich bei stichprobenartigem Abgleich der CIDI-Ergebnisse eine Diskrepanz. Keine der bisher bekannten psychiatrischen Störungen wurde nicht auch im Rahmen des M-CIDI-Interviews diagnostiziert. Dies wurde v.a. für die Familien MD2, MD7 und MD15 engmaschig dokumentiert.

Bei unkooperativen Interviewteilnehmern müsste zudem eine Tendenz zu „Nein“-Antworten auffallen; durch die Verneinung der Screening-Fragen im M-CIDI-Interview werden anschließend die Detailfragen übersprungen und somit das Interview erheblich kürzer.

## DISKUSSION

Die Interviewdauer bei den Patienten, die keine psychiatrische Diagnose erhielten (im Durchschnitt 29 Minuten) spricht jedoch gegen das Vorliegen dieses systematischen Fehlers. Die Tendenz war (wie auch von den Entwicklern des DIA-X Interviews angestrebt), dass die Screening-Fragen sensitiv waren, dass aber dann in den einzelnen Sektionen die Detailfragen nicht eine überschwellige Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung nach DSM-IV erlaubten. Die Qualität der durch die Interviews erhobenen Daten wurde von den Interviewern immer ad hoc subjektiv als gut-sehr gut eingeschätzt. Lediglich bei einem nicht-manifestierendem Mutationsträger aus Familie MD7 fiel auf, dass er nur lakonische oder verneinende Antworten gab. Fremddamanestisch ergaben sich jedoch auch bei diesem Probanden keine Anhaltspunkte für „verpasste“ psychiatrische Diagnosen.

Das M-CIDI-Interview in seiner Telefon-Version hat darüber hinaus auch den Vorteil, dass innerhalb der einzelnen Sektionen, z.B. affektiver Störungen, die Fragestruktur logisch auf den zuvor gestellten Fragen aufbaut. Würde jemand unkonzentriert hier nur zufällige Antworten geben, würde dies auf jeden Fall als Inkonsistenz der Antworten auffallen.

Auch die aufeinander aufbauenden Fragen sprechen für einen hohen Wahrheitsgrad. Dadurch ist es möglich sehr genaue Angaben über die Symptome der Erkrankungen zu erhalten. Als Folge dessen ist es unwahrscheinlich, dass bei den Interviewteilen selektiv falsch negative Ergebnisse auftreten.

Außerdem wird nicht nur die 12-Monats-Studie durchgeführt sondern die Lebenszeit-Version was zusätzlich eine eindeutigere Aussagekraft ergibt. Auch ist die Lebenszeit-Version in Hinblick auf die Zeit des ersten Auftretens eines Symptoms unerlässlich.

Eine weitere systematische Fehlerquelle kann in der Verweigerung der Einwilligung zum Interview gerade durch Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen insbesondere mit Abhängigkeitserkrankungen liegen.

## DISKUSSION

Von 62 Patienten mit *SGCE*-Mutation und Bewegungsstörung willigten insgesamt acht nicht in die Durchführung des diagnostischen Interviews ein. In dieser Gruppe waren vier *SGCE*-MD und vier asymptotische Mutationsträger. Dies könnte eher zu einer Unterschätzung der psychiatrischen Komorbidität führen. Zumindest von zweien war auch ärztlich und durch Familienanamnese dokumentiert, dass sie an einer Alkoholabhängigkeit litten.

Keiner der Befragten wirkte aufgrund der Antwortlatenzen oder des Antwortinhalts zum Zeitpunkt des Interviews durch die psychiatrische Komorbidität so eingeschränkt, dass die Untersuchungsergebnisse verfälscht werden hätten können. Insbesondere lagen bei den Patienten, die eine aktuelle Alkoholabhängigkeit hatten, keine Dysarthrie oder Konfabulation vor.

Als äußerst hilfreich für die Durchführung der Telefonversion des M-CIDI erwies sich, dass die Probanden jeweils die Symptomlisten als Ausdruck oder elektronisch vorliegen hatten. Hierdurch konnten Erinnerungsfehler und Missverständnisse bei der Durchführung der Interviews gering gehalten werden.

Auffällig war, dass Frauen subjektiv sehr viel offener mit psychischen Problemen umgehen und dadurch bisweilen die Screeningfragen eher bejahten als Männer.

Da jedoch psychiatrische Diagnosen im M-CIDI erst nach Bestehen der Mindestkriterien nach DSM-IV gestellt werden, zeigte sich, dass Frauen zwar häufiger die Initialfrage einer CIDI-Sektion bejahten, die Bestätigungsfragen dann doch verneinten. Dies spiegelt sich auch in einer unterschiedlichen Interviewdauer von Frau und Mann wieder. Bei Probanden mit psychologischen Symptomen war die durchschnittliche Interviewdauer bei den Frauen 55 Minuten, bei den Männern 43 Minuten. Ohne psychologische Symptome dauerte das Interview bei den weiblichen Probanden im Durchschnitt 28, bei den männlichen Probanden 34 Minuten.

## DISKUSSION

### 6.7.1 Validität und Reliabilität des M-CIDI

Unterschiede zwischen den Lebenszeitprävalenzen psychiatrischer Diagnosen könnten auch durch Retest-Reliabilität und Validität des M-CIDI selbst bedingt sein. Diese Parameter wurden bislang in mehreren Studien überprüft (Lachner, Wittchen et al. 1998 R-07-1130; Reed, Gander et al. 1998 R-07-1131; Wittchen, Lachner et al. 1998 R-07-1132). Die Zuverlässigkeit des M-CIDI-Instruments im Vergleich zur klinischen Diagnose wird v.a. in der Studie von Reed et al untersucht. In einer klinischen Zufallsstichprobe von 68 Patienten wurden die mittels M-CIDI erfassten Diagnosen mit den durch die behandelnden Ärzte gestellten Lebenszeit- und Querschnittsdiagnosen nach DSM-IV verglichen. Dabei ergab sich eine generell gute Übereinstimmung zwischen den klinischen und den M-CIDI-Diagnosen. Diese Untersuchungen wurden mit einer Kappa-Statistik auf Konkordanz verglichen, wobei der Wert 1 eine hohe Konkordanz definiert. Die Werte für die auch in der vorliegenden Untersuchung relevanten diagnostischen Bereiche der substanz-bezogenen Störungen, der affektiven Störungen, der Zwangsstörungen, von Angststörungen und sozialer Phobie lagen sehr gut mit einem kappa von 0.79-0.96. Schlechtere Werte wurden lediglich für andere Phobien incl Panikstörungen ± Agoraphobie (0.63 bzw. 0.64) ermittelt.

Gerade die Untersuchung von Panikstörungen mit dem M-CIDI wird immer noch methodenkritisch diskutiert, da die Diagnose von Panikstörungen einigen Untersuchern im Vergleich zum Standard der klinischen Untersuchung hier überdiagnostiziert erscheint.

Somit besteht die Möglichkeit, dass ein Teil der Varianz der Prävalenzen für die Panikstörung ± Agoraphobie auch alleine durch das Untersuchungstool bedingt ist. Andererseits spricht die Übereinstimmung des Komorbiditätsmuster zwischen den Studien von Lencer und Foncke und der vorliegenden Arbeit für eine suffiziente Validität der erhobenen Daten (Lencer, Steinlechner et al. 2009 R-09-1754) (Foncke, Cath et al. 2009 R-09-1393).



## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Von den primären Dystonien werden die Dystonie-Plus Syndrome abgegrenzt, bei denen zusätzlich zu Dystonie und Tremor weitere Symptome wie Parkinsonismus oder Myoklonus auftreten können. Die erbliche Myoklonus-Dystonie (M-D) stellt eines dieser Syndrome dar, für das seit 2001 Mutationen im Gen für epsilon-Sarkoglykan als Ursache bekannt sind. Die Myoklonus-Dystonie zeigt in vielen Fällen eine ausgezeichnete Besserung durch Zufuhr von Ethanol. Schon vor der Identifikation dieser monogenetischen Ursache der M-D war in klinischen Fallbeschreibungen eine Häufung von Alkoholabhängigkeit aber auch von affektiven Störungen und Angsterkrankungen beschrieben worden. Umfangreiche genetische Vorarbeiten führten zur Identifizierung eines deutschsprachigen Kollektivs von 14 Familien, bei denen eine *SGCE*-Genmutation als Ursache identifiziert worden war.

In dieser Arbeit wurde nun mit dem M-CIDI-Instrument, einem digitalisierten Interview- und Diagnosealgorithmus zur Generierung psychiatrischer Diagnosen, das Vorkommen von psychiatrischen Diagnosen bei Mutationsträgern und gesunden Personen in M-D-Familien untersucht. Als Kontrolle dienten die ebenfalls durch M-CIDI-Interview generierten Diagnosen von 2477 Patienten mit einer somatischen, nicht neurologischen Diagnose aus dem Bundesgesundheitsurvey. Diese Daten wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Wittchen und Herrn PD Dr. Jacobi an der Universität Dresden generiert.

Neurologisch waren bei verschiedenen *SGCE*-Mutationen keine Genotyp-Phänotyp-Korrelationen nachweisbar, was sich auch mit dem bisherigen Kenntnisstand zur Genetik der M-D deckt.

Es konnte ein spezifisches psychiatrisches Komorbiditätsmuster entdeckt werden, dass sich mit den Ergebnissen einer ähnlichen Befragung einer holländischen M-D Familie deckt.

## ZUSAMMENFASSUNG

Soziale Phobien waren bei den *SGCE*-Mutationsträgern mit Bewegungsstörung (*SGCE*-MD) mit einer Odds Ratio von 20.33 (95%CI 10.20-40.52) drastisch erhöht und stellten die psychiatrische Komorbidität mit dem frühesten durchschnittliche Manifestationsalter dar ( $10.3 \pm 8.4$  Jahre). Dieses Ergebnis war nicht überraschend da soziale Phobien auch schon in anderen Untersuchungen über Dystonien als Komorbidität identifiziert worden waren. Überraschend war jedoch, dass nicht nur Situationen, welche die Myoklonien oder die Dystonie spezifisch triggern sondern auch andere als Auslöser angegeben wurden. Somit ist hier von einer Generalisierung der sozialen Phobie auszugehen. Auch andere Phobien inclusive der Agoraphobie waren bei den *SGCE*-MD Patienten im Vergleich zur Populations- und Familienkontrolle massiv gehäuft (OR 8.93-15.56). Dies legt nahe, dass Patienten mit *SGCE*-Mutationen ein GABAerges und ggf. auch serotoninerges Defizit im ZNS haben, dass zum einen sich in der häufig alkohol-responsiven Bewegungsstörung zum anderen in Angstsymptomen äussern kann.

Für einen Alkoholabhängigkeit stellte die *SGCE*-Mutation bei manifester Bewegungsstörung auch einen starken Risikofaktor dar (OR 3.35), wobei die Ausprägung hier geringer war als in den Voruntersuchungen anderer Arbeitsgruppen und sich eine Häufung der Alkoholkranken in einer bestimmten Familie ( $n=5/11$ ) zeigte. Somit ist anzunehmen, dass gerade bei der Alkohol-/Substanzabhängigkeit noch stärker als bei den anderen psychiatrischen Erkrankungen weitere modifizierende genetische oder Umweltfaktoren verantwortlich sind.

Während auch aufgrund der bekannten Komorbiditäten von Substanzabhängigkeit, Angsterkrankungen und affektiven Störungen sich folglich auch eine signifikante Häufung von Major Depressionen mit Beginn meist zwischen 20.-30. Lebensjahr bei *SGCE*-MD-Patienten zeigte, konnten nur zwei Patienten mit Zwangsstörungen (OCD) und *SGCE*-Mutation identifiziert werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der holländischen Forschergruppe zeigt sich, dass das Vorkommen einer OCD bei Basalganglienerkrankung zwar aufgrund der Basalganglienarchitektur gut verständlich und ableitbar aber bei M-D mit *SGCE*-Mutationen keinesfalls der Regelfall oder zwangsläufig zu sein scheint.

## ZUSAMMENFASSUNG

Mit den vorliegenden Ergebnissen ist zwar eine sehr detaillierte Charakterisierung der psychiatrischen Komorbidität der M-D möglich. Die psychiatrischen Symptome waren schon aufgrund des sehr frühen Beginns der M-D im Kindes- oder Jugendalter meist nach Beginn der Bewegungsstörung diagnostiziert worden. Dies mag zum Teil auch an der Seltenheit der Erkrankung und an der in der Regel retrospektiven Erfassung der psychiatrischen Komorbidität liegen. Ein Beginn vor den motorischen Symptomen würde stärker für einen ursächlichen Effekt der *SGCE*-Mutationen für die Psychopathologie sprechen, wenngleich auch ein gleichzeitiger oder Beginn erst im Verlauf der Bewegungsstörung die Ursächlichkeit nicht ausschließt. Für ein nochmals vertieftes Verständnis des Zusammenhangs von Dystonien und psychiatrischen Störungen wird in Zukunft ein detailliertes Verständnis der molekularen Auswirkungen der *SGCE*-Mutation nötig sein.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS:

- Agrawal, A. and M. T. Lynskey (2008). "Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies." Addiction **103**(7): 1069-81.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci **9**: 357-81.
- Asanuma, K., Y. Ma, et al. (2005). "Decreased striatal D2 receptor binding in non-manifesting carriers of the DYT1 dystonia mutation." Neurology **64**(2): 347-9.
- Asmus, F., A. Devlin, et al. (2007). "Clinical differentiation of genetically proven benign hereditary chorea and myoclonus-dystonia." Mov Disord **22**(14): 2104-9.
- Asmus, F. and T. Gasser (2004). "Inherited myoclonus-dystonia." Adv Neurol **94**: 113-9.
- Asmus, F. and T. Gasser (2009). Myoclonus-Dystonia. Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease: An Encyclopedic Reference. F. Lang. Heidelberg, Springer Verlag. **2**: 1413-1415.
- Asmus, F., L. E. Hjerlind, et al. (2007). "Genomic deletion size at the epsilon-sarcoglycan locus determines the clinical phenotype." Brain **130**(Pt 10): 2736-45.
- Asmus, F., A. Langseth, et al. (2009). "'Jerky' dystonia in children: spectrum of phenotypes and genetic testing." Mov Disord **24**(5): 702-9.
- Asmus, F., F. Salih, et al. (2005). "Myoclonus-dystonia due to genomic deletions in the epsilon-sarcoglycan gene." Ann Neurol **58**(5): 792-7.
- Asmus, F., A. Zimprich, et al. (2001). "Inherited Myoclonus-dystonia syndrome: narrowing the 7q21-q31 locus in German families." Ann Neurol **49**(1): 121-4.
- Asmus, F., A. Zimprich, et al. (2002). "Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype." Ann Neurol **52**(4): 489-92.
- Barresi, R., S. A. Moore, et al. (2000). "Expression of gamma -sarcoglycan in smooth muscle and its interaction with the smooth muscle sarcoglycan-sarcospan complex." J Biol Chem **275**(49): 38554-60.
- Benton, T. D., J. A. Ifeagwu, et al. (2007). "Anxiety and depression in children and adolescents with sickle cell disease." Curr Psychiatry Rep **9**(2): 114-21.
- Bihari, K., J. L. Hill, et al. (1992). "Obsessive-compulsive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis." Psychiatry Res **42**(3): 267-72.
- Bihari, K., T. A. Pigott, et al. (1992). "Blepharospasm and obsessive-compulsive disorder." J Nerv Ment Dis **180**(2): 130-2.
- Caplan, R., P. Siddarth, et al. (2005). "Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy." Epilepsia **46**(5): 720-30.
- Carbon, M., M. F. Ghilardi, et al. (2008). "Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study." Brain **131**(Pt 1): 146-54.

## ANHANG

- Carbon, M., S. Su, et al. (2004). "Regional metabolism in primary torsion dystonia: effects of penetrance and genotype." Neurology **62**(8): 1384-90.
- Cavallaro, R., G. Galardi, et al. (2002). "Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study." Biol Psychiatry **52**(4): 356-61.
- Daube, J. R. and H. A. Peters (1966). "Hereditary essential myoclonus." Arch Neurol **15**(6): 587-94.
- de Girolamo, G., G. Polidori, et al. (2006). "Prevalence of common mental disorders in Italy: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED)." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **41**(11): 853-61.
- Demyttenaere, K., R. Bruffaerts, et al. (2007). "Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys." Pain **129**(3): 332-42.
- Dilling, H. and H. J. Freyberger (2008). Taschenführer zur ICD10-Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und diagnostischen Kriterien. Bern, Huber.
- Doheny, D., F. Danisi, et al. (2002). "Clinical findings of a myoclonus-dystonia family with two distinct mutations." Neurology **59**(8): 1244-1246.
- Doheny, D. O., M. F. Brin, et al. (2002). "Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds." Neurology **59**(8): 1187-1196.
- Engel, K., B. Bandelow, et al. (2009). "Neuroimaging in anxiety disorders." J Neural Transm **116**(6): 703-16.
- Esapa, C. T., A. Waite, et al. (2007). "SGCE missense mutations that cause myoclonus-dystonia syndrome impair epsilon-sarcoglycan trafficking to the plasma membrane: modulation by ubiquitination and torsinA." Hum Mol Genet **16**(3): 327-42.
- Ettinger, A. J., G. Feng, et al. (1997). "epsilon-Sarcoglycan, a broadly expressed homologue of the gene mutated in limb-girdle muscular dystrophy 2D." J Biol Chem **272**(51): 32534-8.
- Fahn, S., S. B. Bressman, et al. (1998). "Classification of dystonia." Adv Neurol **78**: 1-10.
- Foncke, E. M., D. Cath, et al. (2009). "Is psychopathology part of the phenotypic spectrum of myoclonus-dystonia?: a study of a large Dutch M-D family." Cogn Behav Neurol **22**(2): 127-33.
- Gasser, T. (1998). "Inherited myoclonus-dystonia syndrome." Adv Neurol **78**: 325-34.
- Gasser, T., B. Bereznoi, et al. (1996). "Linkage studies in alcohol-responsive myoclonic dystonia." Mov Disord **11**(4): 363-70.
- Gerlach, A. L., D. Murlane, et al. (2004). "Public and private heart rate feedback in social phobia: a manipulation of anxiety visibility." Cogn Behav Ther **33**(1): 36-45.
- Goodwin, R. D., K. Messineo, et al. (2005). "Prevalence of probable mental disorders among pediatric asthma patients in an inner-city clinic." J Asthma **42**(8): 643-7.

## ANHANG

- Grabowski, M., A. Zimprich, et al. (2003). "The epsilon-sarcoglycan gene (SGCE), mutated in myoclonus-dystonia syndrome, is maternally imprinted." Eur J Hum Genet **11**(2): 138-44.
- Grafman, J., L. G. Cohen, et al. (1991). "Is focal hand dystonia associated with psychopathology?" Mov Disord **6**(1): 29-35.
- Grunewald, A., A. Djarmati, et al. (2008). "Myoclonus-dystonia: significance of large SGCE deletions." Hum Mutat **29**(2): 331-332.
- Gudin, M., J. Vaamonde, et al. (1993). "Alcohol sensitive dystonia." Mov Disord **8**(1): 122-3.
- Gundel, H., A. Wolf, et al. (2001). "Social phobia in spasmodic torticollis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **71**(4): 499-504.
- Gundel, H., A. Wolf, et al. (2003). "High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study." J Nerv Ment Dis **191**(7): 465-73.
- Heiman, G. A., R. Ottman, et al. (2004). "Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers." Neurology **63**(4): 631-7.
- Heiman, G. A., R. Ottman, et al. (2007). "Obsessive-compulsive disorder is not a clinical manifestation of the DYT1 dystonia gene." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **144**(3): 361-4.
- Hess, C. W., D. Raymond, et al. (2007). "Myoclonus-dystonia, obsessive-compulsive disorder, and alcohol dependence in SGCE mutation carriers." Neurology **68**(7): 522-524.
- Hjerfjord, L. E., J. Vissing, et al. (2008). "No muscle involvement in myoclonus-dystonia caused by epsilon-sarcoglycan gene mutations." Eur J Neurol **15**(5): 525-9.
- Jacobi, F. (2007). Size and burden of mental disorders: a population based perspective. Department of Clinical Psychology and Psychotherapy. Dresden, University of Technology. **Habilitationschrift**: 219.
- Jacobi, F., M. Klose, et al. (2004). "Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage." Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz **47**(8): 736-744.
- Jacobi, F., H. U. Wittchen, et al. (2004). "Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS)." Psychol Med **34**(4): 597-611.
- Jacobson, A. M., J. A. Samson, et al. (2002). "Diabetes, the brain, and behavior: is there a biological mechanism underlying the association between diabetes and depression?" Int Rev Neurobiol **51**: 455-79.
- Joel, D. and I. Weiner (1994). "The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated." Neuroscience **63**(2): 363-79.
- Kessler, R. C., K. A. McGonagle, et al. (1994). "Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey." Arch Gen Psychiatry **51**(1): 8-19.

## ANHANG

- Kessler, R. C., H. U. Wittchen, et al. (1998). "Methodological studies of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) in the US national comorbidity survey (NCS)." International Journal of Methods in Psychiatric Research **7**(1): 33-55.
- Kinugawa, K., M. Vidailhet, et al. (2008). "Myoclonus-dystonia: An update." Mov Disord **24**(4): 479-489.
- Klein, C., M. F. Brin, et al. (1999). "Association of a missense change in the D2 dopamine receptor with myoclonus dystonia." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(9): 5173-6.
- Klein, C., N. Gurvich, et al. (2000). "Evaluation of the role of the D2 dopamine receptor in myoclonus dystonia." Ann Neurol **47**(3): 369-73.
- Klein, C., L. Liu, et al. (2002). "Epsilon-sarcoglycan mutations found in combination with other dystonia gene mutations." Ann Neurol **52**(5): 675-9.
- Klein, C., K. Schilling, et al. (2000). "A major locus for myoclonus-dystonia maps to chromosome 7q in eight families." Am J Hum Genet **67**(5): 1314-9.
- Kock, N., T. V. Naismith, et al. (2006). "Effects of genetic variations in the dystonia protein torsinA: identification of polymorphism at residue 216 as protein modifier." Hum Mol Genet **15**(8): 1355-64.
- Kovacs, M., D. S. Obrosky, et al. (1997). "Major depressive disorder in youths with IDDM. A controlled prospective study of course and outcome." Diabetes Care **20**(1): 45-51.
- Kyllerman, M., L. Forsgren, et al. (1990). "Alcohol-responsive myoclonic dystonia in a large family: dominant inheritance and phenotypic variation." Mov Disord **5**(4): 270-9.
- Lachner, G., H. U. Wittchen, et al. (1998). "Structure, content and reliability of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) substance use sections." Eur Addict Res **4**(1-2): 28-41.
- Lencer, R., S. Steinlechner, et al. (2009). "Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(10 %U <http://jnnp.bmj.com/cgi/content/abstract/jnnp;80/10/1176> %8 October 1, 2009): 1176-1179.
- Leung, J. C., C. Klein, et al. (2001). "Novel mutation in the TOR1A (DYT1) gene in atypical early onset dystonia and polymorphisms in dystonia and early onset parkinsonism." Neurogenetics **3**(3): 133-43.
- Lingford-Hughes, A. and D. Nutt (2003). "Neurobiology of addiction and implications for treatment." Br J Psychiatry **182**: 97-100.
- Liu, L. A. and E. Engvall (1999). "Sarcoglycan isoforms in skeletal muscle." J Biol Chem **274**(53): 38171-6.
- Marechal, L., G. Raux, et al. (2003). "Severe myoclonus-dystonia syndrome associated with a novel epsilon-sarcoglycan gene truncating mutation." Am J Med Genet **119B**(1): 114-7.
- Marsden, C. D., J. A. Obeso, et al. (1985). "The anatomical basis of symptomatic hemidystonia." Brain **108** ( Pt 2): 463-83.

## ANHANG

- McNally, E. M., C. T. Ly, et al. (1998). "Human epsilon-sarcoglycan is highly related to alpha-sarcoglycan (adhalin), the limb girdle muscular dystrophy 2D gene." FEBS Lett **422**(1): 27-32.
- Merikangas, K. R., D. E. Stevens, et al. (1998). "Co-morbidity and familial aggregation of alcoholism and anxiety disorders." Psychol Med **28**(4): 773-88.
- Miller, S. A., D. D. Dykes, et al. (1988). "A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells." Nucleic Acids Res **16**(3): 1215.
- Muller, B., K. Hedrich, et al. (2002). "Evidence That Paternal Expression of the epsilon-Sarcoglycan Gene Accounts for Reduced Penetrance in Myoclonus-Dystonia." Am J Hum Genet **71**(6): 1303-11.
- Muller, J., G. Kemmler, et al. (2002). "The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression." J Neurol **249**(7): 842-6.
- Muris, P., H. Merckelbach, et al. (1997). "Abnormal and normal compulsions." Behav Res Ther **35**(3): 249-52.
- Nocon, A., H. U. Wittchen, et al. (2008). "Differential familial liability of panic disorder and agoraphobia." Depress Anxiety **25**(5): 422-34.
- Nutt, D. J. (2006). "Alcohol alternatives--a goal for psychopharmacology?" J Psychopharmacol **20**(3): 318-20.
- Nygaard, T. G., D. Raymond, et al. (1999). "Localization of a gene for myoclonus-dystonia to chromosome 7q21-q31." Ann Neurol **46**(5): 794-8.
- Oppenheim, H. (1911). "Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans)." Neurol Centrabl **30**: 1090-1107.
- Ozawa, E., Y. Mizuno, et al. (2005). "Molecular and cell biology of the sarcoglycan complex." Muscle Nerve **32**(5): 563-76.
- Ozelius, L. J., J. W. Hewett, et al. (1997). "The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein." Nat Genet **17**(1): 40-8.
- Pavone, P., E. Parano, et al. (2006). "Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants." J Child Neurol **21**(9): 727-36.
- Pezawas, L., H. U. Wittchen, et al. (2003). "Recurrent brief depressive disorder reinvestigated: a community sample of adolescents and young adults." Psychol Med **33**(3): 407-18.
- Pfister, H. and H. U. Wittchen (1995). Munich-CIDI-Computerprogramm. Munich, Swets Zeitlinger.
- Quinn, N. P. (1996). "Essential myoclonus and myoclonic dystonia." Mov Disord **11**(2): 119-24.
- Rector, N. A., S. E. Cassin, et al. (2009). "Obsessive beliefs in first-degree relatives of patients with OCD: a test of the cognitive vulnerability model." J Anxiety Disord **23**(1): 145-9.



## ANHANG

- Reed, V., F. Gander, et al. (1998). "To what degree does the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) correctly identify DSM-IV disorders? Testing validity issues in a clinical sample." International Journal of Methods in Psychiatric Research **7**(3): 142-155.
- Renneberg, B. and A. Strohle (2006). "[Social anxiety disorders]." Nervenarzt **77**(9): 1123-31; quiz 1132.
- Roze, E., E. Apartis, et al. (2008). "Myoclonus-dystonia: Clinical and electrophysiologic pattern related to SGCE mutations." Neurology **70**(13): 1010-1016.
- Salkovskis, P. M. and J. Harrison (1984). "Abnormal and normal obsessions--a replication." Behav Res Ther **22**(5): 549-52.
- Sareen, J., D. W. Campbell, et al. (2007). "Striatal function in generalized social phobia: a functional magnetic resonance imaging study." Biol Psychiatry **61**(3): 396-404.
- Saß, H., H. U. Wittchen, et al. (2003). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-IV-TR): Textrevision  
Hogrefe-Verlag: 1001.
- Saunders-Pullman, R., J. Shriberg, et al. (2002). "Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence." Neurology **58**(2): 242-5.
- Scheidtmann, K., F. Muller, et al. (2000). "[Familial myoclonus-dystonia syndrome associated with panic attacks]." Nervenarzt **71**(10): 839-42.
- Schuckit, M. A. (2009). "An overview of genetic influences in alcoholism." J Subst Abuse Treat **36**(1): S5-14.
- Schwalbe, W. (1908). "Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen." Inaugural-Disseration, Berlin(G. Schade).
- Sharma, P., N. Gupta, et al. (2002). "Social phobia in spasmodic torticollis: some conceptual issues." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(4): 461-462.
- Shi, W., Z. Chen, et al. (2004). "Specific assembly pathway of sarcoglycans is dependent on beta- and delta-sarcoglycan." Muscle Nerve **29**(3): 409-19.
- Sievers, C., C. Dimopoulou, et al. (2009). "Prevalence of DSMIV mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients." Clin Endocrinol (Oxf).
- Simmons, L. A. and J. R. Havens (2007). "Comorbid substance and mental disorders among rural Americans: results from the National Comorbidity Survey." J Affect Disord **99**(1-3): 265-71.
- Stein, M. B., D. R. Forde, et al. (1997). "Obsessive-compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with clinical reappraisal." Am J Psychiatry **154**(8): 1120-6.
- Straub, V., A. J. Ettinger, et al. (1999). "epsilon-sarcoglycan replaces alpha-sarcoglycan in smooth muscle to form a unique dystrophin-glycoprotein complex." J Biol Chem **274**(39): 27989-96.

## ANHANG

- Tezenas du Montcel, S., F. Clot, et al. (2006). "Epsilon sarcoglycan mutations and phenotype in French patients with myoclonic syndromes." J Med Genet **43**(5): 394-400.
- Uhart, M. and G. S. Wand (2009). "Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research." Addict Biol **14**(1): 43-64.
- Uhl, G. R., T. Drgon, et al. (2008). ""Higher order" addiction molecular genetics: convergent data from genome-wide association in humans and mice." Biochem Pharmacol **75**(1): 98-111.
- Wahlstrom, J., L. Ozelius, et al. (1994). "The gene for familial dystonia with myoclonic jerks responsive to alcohol is not located on the distal end of 9q." Clin Genet **45**(2): 88-92.
- Winkelmann, J., M. Prager, et al. (2005). ""Anxietas tibiaram". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome." J Neurol **252**(1): 67-71.
- Wittchen, H. U., F. Höfler, et al. (1999). "Screening for mental disorders: performance of the Composite International Diagnostic - Screener (CID-S)." International Journal of Methods in Psychiatric Research **8**(2): 59-70.
- Wittchen, H. U., G. Lachner, et al. (1998). "Test-retest reliability of the computerized DSM-IV version of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI)." Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology **33**(11): 568-578.
- Wittchen, H. U. and H. H. Pfister (1997). DIA-X-Interview: Manual für Screening-Verfahren und Interview; Interviewheft Längsschnittuntersuchung (DIA-X-Lifetime); Ergänzungsheft (DIA-X-Lifetime); Interviewheft Querschnittuntersuchung (DIA-X-12-Monate); Ergänzungsheft (DIA-X-12-Monate); PC-Programm zur Durchführung des Interviews (Längs- und Querschnittuntersuchung); Auswertungsprogramm (DIA-X-Out). Frankfurt, Swets-Zeitlinger.
- Wittchen, H. U. and G. Semler (1991). Composite International Diagnostic Interview (CIDI, Version 1.0). Weinheim, Beltz-Verlag.
- Yokoi, F., M. T. Dang, et al. (2006). "Myoclonus, motor deficits, alterations in emotional responses and monoamine metabolism in epsilon-sarcoglycan deficient mice." J Biochem (Tokyo) **140**(1): 141-6.
- Yokoi, F., M. T. Dang, et al. (2005). "Exclusive paternal expression and novel alternatively spliced variants of epsilon-sarcoglycan mRNA in mouse brain." FEBS Lett **579**(21): 4822-8.
- Zimprich, A., M. Grabowski, et al. (2001). "Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome." Nat Genet **29**(1): 66-9.
- Zwanzger, P. and J. Deckert (2007). "[Anxiety disorders. Causes, clinical picture and treatment]." Nervenarzt **78**(3): 349-59; quiz 360.

### 9 DANKSAGUNG

Für meine Doktorarbeit schulde ich vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Mein Dank für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung meiner Dissertation geht an Dr. Friedrich Asmus und meinen Doktorvater PD Dr. med. Kai Bötzel. Dr. Friedrich Asmus gab mir mit seinem fundierten Fachwissen viele Anregungen für meine wissenschaftliche Arbeit. Ohne sein Wissen, seine Ideen und seiner konstruktiven Kritik wäre mein Forschungsprojekt niemals soweit gekommen. Er brachte mir viel Geduld entgegen, sorgte mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit und gab mir immer wieder den nötigen Schwung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Thomas Gasser, PD Dr. Alexander Zimprich, Dr. Mirna Castro und Marita Munz die mir mit ihren Erfahrungen zur Seite standen.

Des Weiteren gilt mein Dank Prof. Hans-Ulrich Wittchen der mir durch sein Interview-Training die Durchführung der Probandenbefragung ermöglicht hat.

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung geht an PD Dr. Frank Jacobi.

Einen wichtigen Teil zum Gelingen meiner Doktorarbeit haben all die Probanden geleistet mit welchen ich die Interviews durchführen konnte. Vielen herzlichen Dank an alle Interviewpartner.

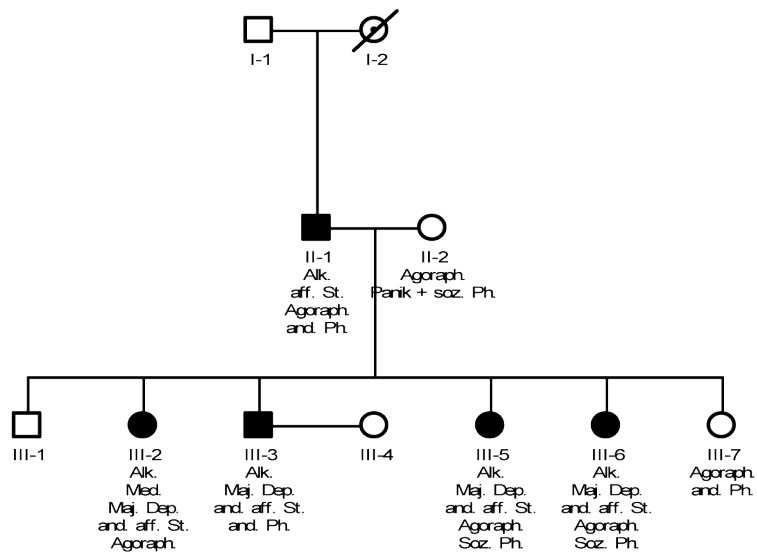
Auch möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten. Ganz besonders möchte ich mich bei Frank Brüninghaus bedanken, der in dieser Phase meines Lebens der wichtigste Mensch war, mir immer den Rücken frei gehalten hat und stets an mich geglaubt hat.

## **ANHANG**

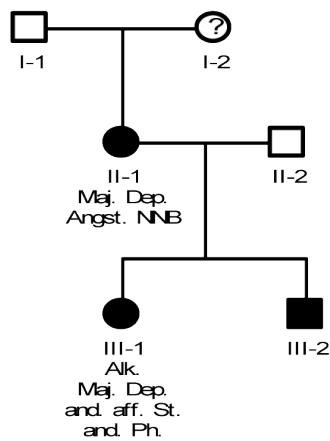
Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Bruder die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten, mir zu jeder Zeit zur Seite standen und mir somit die notwendige Ruhe und Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gaben.

# Anhang

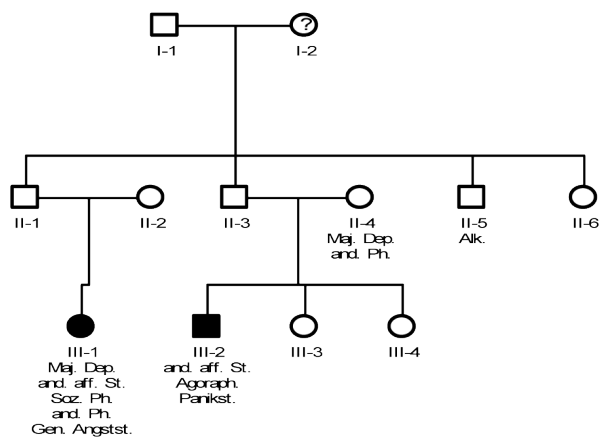
## 10 STAMMBÄUME



MD1

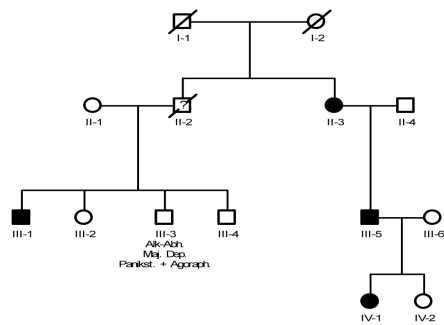
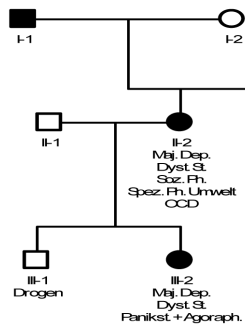
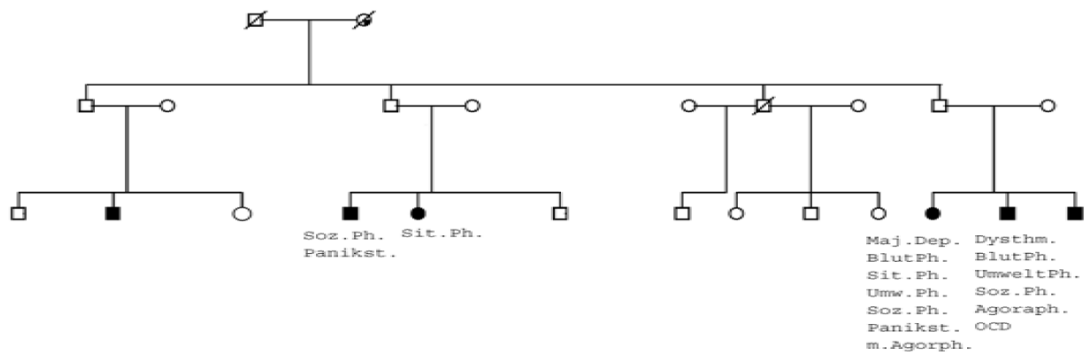
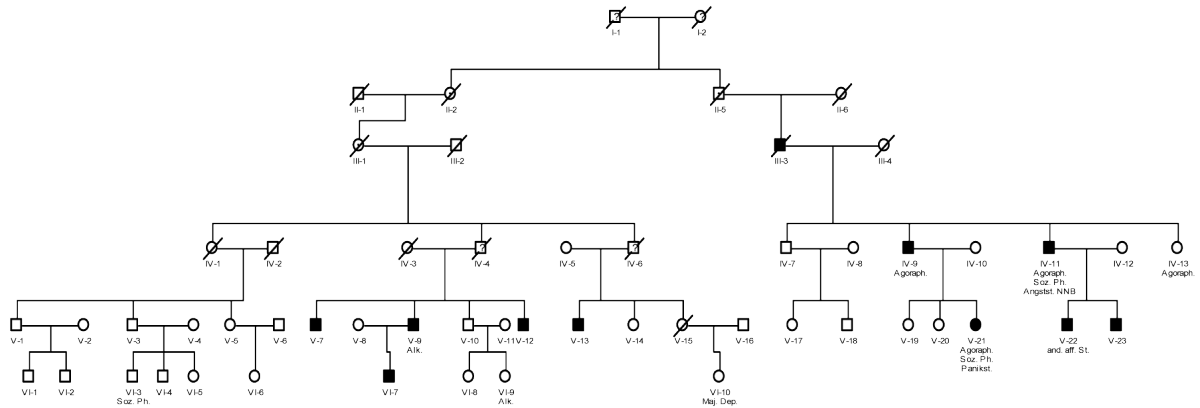


MD4

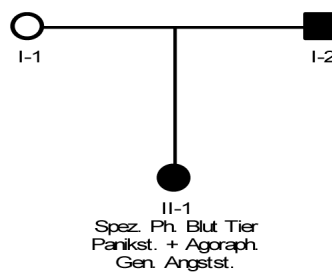
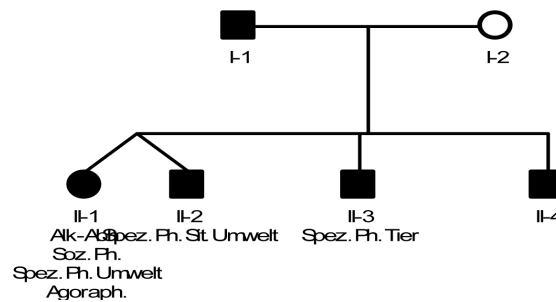
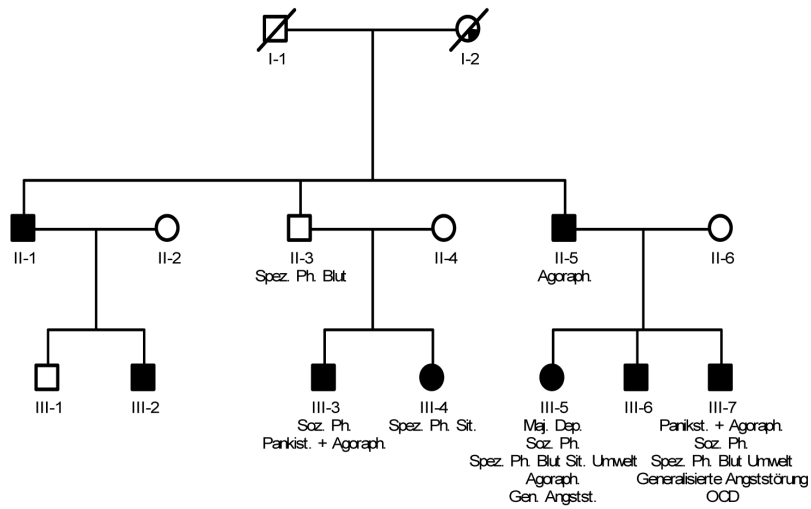
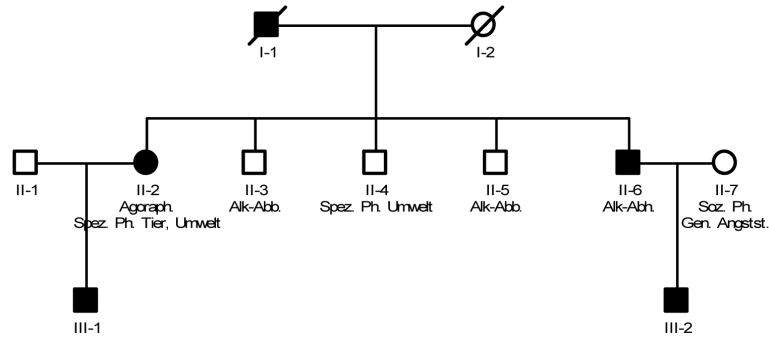


MD6

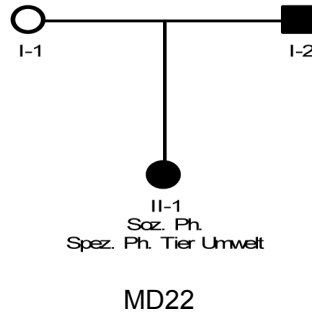
## Anhang



## Anhang



## Anhang



### Legende zu den Stammbäumen

Ausgefüllte Symbole: SGCE-MD (Mutationsträger mit Bewegungsstörung), leere Symbole = keine Bewegungsstörung  
 Agoraph. = Agoraphobie  
 Alk. = Alkoholmissbrauch  
 Angstst. NNB = Angststörung nicht näher bezeichnet  
 Drogen = Drogenmissbrauch  
 Dyst. St. = Dysthyme Störung  
 Maj. Dep. = Major Depression  
 Panikst. = Panikstörung  
 Ph. = Phobien  
 Soz. Ph. = soziale Phobie  
 Spez. Ph. Umwelt = spezifische Phobie vom Umwelt  
 Sit. , Blut, Tier = Subtypen der Phobien  
 and. aff. St. = andere affektive Störung



## 11 FRAGENLISTE

Liste	D1
<b>Beschwerden, als Sie ängstlich und besorgt waren:</b>	
A	Herzklopfen oder Herzrasen
B	Schwitzen
C	Zittern oder Beben
D	Mundtrockenheit
E	Atemnot oder Kurzatmigkeit
F	Erstickungsgefühle
G	Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust
H	Bauchschmerzen oder ein unangenehmes Gefühl im Magen
I	Übelkeit oder Brechreiz
K	Schwindel oder Benommenheitsgefühle
L	die Umwelt erschien unwirklich
M	Angst die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden
N	Befürchtung zu sterben
O	Hitzewellen oder Kälteschauer
P	Kribbel- oder Taubheitsgefühle in den Händen, Armen oder Beinen
Q	Schreckhaftigkeit
R	leichter ablenkbar als normalerweise

Liste	D2
<b>Hatten Sie jemals starke Angst davor oder vermieden es:</b>	
A	zu essen oder zu trinken, während andere Ihnen dabei zuschauen können.
B	zu schreiben, während Ihnen jemand dabei zuschaut.
C	an einer Veranstaltung oder einem Treffen teilzunehmen oder zu einer Party zu gehen.
D	eine Prüfung in der Schule oder am Arbeitsplatz zu absolvieren, auch wenn Sie sich gut vorbereitet haben.
E	vor anderen zu sprechen.
F	mit anderen Menschen zu sprechen, weil Sie möglicherweise nichts zu sagen hätten oder nur „Unsinn“ von sich geben könnten.

## Anhang

### Liste

### D3

**Hatten Sie jemals starke Angst davor oder vermieden es:**

- A Ihr Zuhause ohne Begleitung zu verlassen oder sich alleine außerhalb Ihrer Wohnung aufzuhalten.
- B Bus, Zug, U-Bahn oder andere öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen.
- C in einer Menschenmenge zu sein oder in einer Schlange zu stehen.
- D sich an öffentlichen Plätzen wie Markt, Kaufhaus oder Parkplatz aufzuhalten.
- E eine weite Reise zu unternehmen.
- F eine Brücke zu überqueren.

### Liste

### D4

#### D41

**Hatten Sie jemals starke Angst (da) vor oder vermieden (es):**

- A Lebewesen, wie z.B. Insekten, Schlangen, Vögeln oder anderen Tieren

#### D48

**Hatten Sie jemals starke Angst (da) vor oder vermieden (es):**

- B Blut zu sehen
- C eine Spritze zu bekommen
- D zum Zahnarzt oder ins Krankenhaus zu gehen

#### D55

**Hatten Sie jemals starke Angst (da) vor oder vermieden (es):**

- E Höhen
- F Stürmen, Donner oder Blitz
- G im Wasser, wie einem stillen See oder einem Schwimmbad zu sein

#### D63

**Hatten Sie jemals starke Angst (da) vor oder vermieden (es):**

- H dem Fliegen im Flugzeug
  - I sich in einem kleinen geschlossenen Raum, wie dem Keller, einem Tunnel oder einem Aufzug zu befinden.
  - K irgendwelchen anderen Situationen
- Beschreiben Sie:

## Anhang

### Liste

### D5 Beschwerdeliste

#### *Beschwerden als Sie Angst hatten:*

- A Herzklopfen oder Herzrasen
- B Schwitzen
- C Zittern oder Beben
- D Mundtrockenheit
- E Atemnot oder Kurzatmigkeit
- F Erstickungsgefühle
- G Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust
- H Bauchschmerzen oder ein unangenehmes Gefühl im Magen
- I Schwindel oder Benommenheitsgefühle
- K Die Umwelt erschien unwirklich
- L Angst, die Kontrolle zu verlieren oder verrückt zu werden
- M Befürchtung zu sterben
- N Hitzewellen oder Kälteschauer
- O Kribbel- oder Taubheitsgefühle in den Händen, Armen oder Beinen

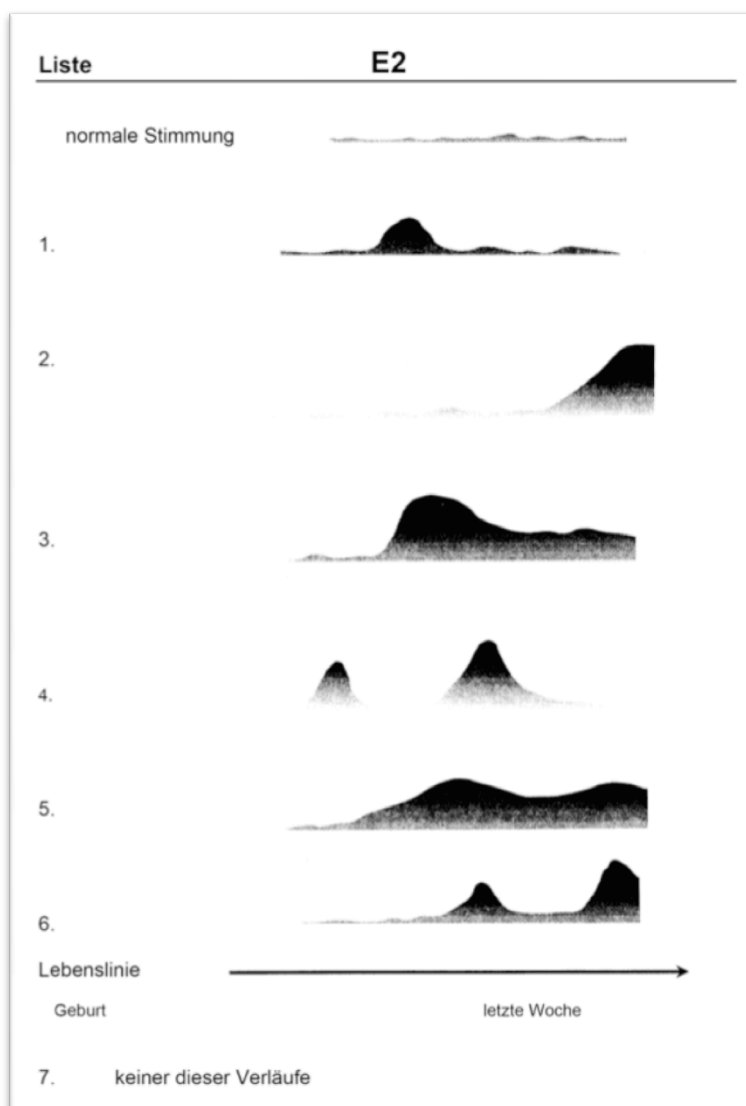
## Liste

## E 1

### *Probleme und Beschwerden, die länger als 2 Wochen anhielten:*

- |   |   |
|---|---|
| 01 fast täglich traurig und niedergeschlagen.                                     | 18 sich ununterbrochen bewegen mussten.           |
| 02 ständig, müde, erschöpft, ohne Kraft und Energie.                              | 19 geringes sexuelles Interesse.                  |
| 03 Interesse verloren.  | 20 - überhaupt kein sexuelles Interesse.          |
| 04 Appetit verloren.  | 21 Ihr Interesse an allen Dingen völlig verloren. |
| 05 überhaupt keinen Appetit.  | 22 sich nicht mehr freuen konnten.                |
| 06 Gewicht verloren.  | 23 sich wertlos fühlten.                          |
| 07 deutlich mehr Appetit als gewöhnlich.  | 24 sich schuldig fühlten.                         |
| 08 an Gewicht zunehmen.   | 25 sich minderwertig fühlten.                     |
| 09 Einschlafschwierigkeiten   | 26 wenig Selbstvertrauen.                         |
| 10 - 2 Stunden brauchten um einschlafen zu können.                                | 27 schlecht konzentrieren konnten.                |
| 11 Durchschlafschwierigkeiten.  | 28 - Probleme sich zu erinnern.                   |
| 12 zu früh aufgewacht.  | 29 Ihre Gedanken langsamer erschienen.            |
| 13 - mindestens 2 Stunden früher aufgewacht.                                      | 30 Schwierigkeiten Entscheidungen zu treffen.     |
| 14 zuviel geschlafen.   | 31 viel über den Tod nachgedacht.                 |
| 15 sich morgens besonders schlecht fühlten, dann aber wieder besser (Morgentief). | 32 Wunsch zu sterben.                             |
| 16 langsamer gesprochen oder sich langsamer bewegt.                               | 33 Selbstmordgedanken.                            |
| 17 - die Verlangsamung auch anderen auffiel.                                      | 34 -Selbstmordpläne.                              |
|   | 35 Selbstmordversuch.                             |

## Anhang



## Anhang

### Liste

### F 1

#### ***Sie sagten, dass...***

- 01 ...Sie über Tage hinweg ungewöhnlich glücklich, erregt oder überdreht waren.
- 02 ...Sie über Tage hinweg ungewöhnlich reizbar waren.
- 03 ...Sie ungewöhnlich aktiv waren.
- 04 ...Sie nicht still sitzen konnten und ständig auf- und abgehen mussten.
- 05 ...Sie ungewöhnlich großzügig mit Geld umgegangen sind (z.B. bei Einkaufstouren).
- 06 Ihr sexuelles Interesse erheblich gesteigert war.
- 06a ...Sie bei geschlechtlichen Kontakten unvorsichtiger waren.
- 06b ...Sie besonders freundlich zu Personen waren, zu denen Sie normalerweise nicht freundlich gewesen wären.
- 07 ...Sie so schnell geredet haben, dass andere nicht mehr folgen konnten.
- 08 Ihnen Ihre Gedanken schnell durch den Kopf jagten.
- 09 ...Sie das Gefühl hatten, besondere Fähigkeiten oder Kräfte zu besitzen.
- 10 ...Sie kaum geschlafen haben und sich trotzdem nicht müde fühlten.
- 11 ...Sie leicht ablenkbar waren.

## Liste





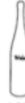














## G1

### *Haben Sie jemals irgendeine dieser Erfahrungen gemacht?*

#### **Haben Sie (bzw. Waren Sie)**

- 1 geglaubt, dass andere Leute Ihnen nachspionierten?
- 2 geglaubt, dass andere Leute Sie verfolgen würden?
- 2b gedacht, dass andere Leute, die miteinander sprachen, über Sie sprechen oder lachen würden?
- 3 geglaubt, dass Sie heimlich auf die Probe gestellt wurden oder dass man heimlich an Ihnen Experimente unternahm?
- 4 geglaubt, dass sich jemand gegen Sie verschworen hatte?
- 5 davon überzeugt, dass jemand, den Sie noch nie getroffen hatten, in Sie verliebt wäre?
- 6 ohne Grund davon überzeugt, dass Ihr(e) Ehe (-mann/-frau) oder Partner untreu gewesen ist, obwohl er/sie Ihnen sagte, dass es nicht wahr wäre?
- 7 geglaubt, dass jemand Ihre Gedanken wirklich lesen konnte?
- 8 geglaubt, dass Sie wirklich hören konnten, was eine andere Person gedacht hat?
- 9 geglaubt, dass andere Ihre Gedanken hören konnten?
- 10 davon überzeugt, dass Sie unter der Kontrolle einer fremden Macht oder Kraft standen?
- 11 davon überzeugt, dass Ihnen jemand fremde Gedanken eingeben konnte?
- 12 davon überzeugt, dass Ihnen jemand oder irgend etwas Ihre eigenen Gedanken entziehen würde?
- 13 geglaubt, dass besondere Botschaften speziell nur an Sie gerichtet wurden (über Radio, Fernsehen oder Strahlen)?
- 13b das Gefühl gehabt, dass ein Buch, eine Zeitung oder ein Lied speziell nur für Sie und niemanden anderen gedacht war?
- 14 das Gefühl gehabt, dass fremde Mächte auf Sie einwirkten?
- 17 etwas gesehen, was andere Anwesende nicht sehen konnten, obwohl Sie wach waren?
- 18 Dinge gehört, die andere Personen nicht hören konnten, wie z.B. Geräusche oder Stimmen?
- 20 durch eigenartige Gerüche beunruhigt, die sonst niemand anderes wahrzunehmen schien?
- 20b einen eigenartigen fremden Geschmack in Ihrem Mund gehabt, der sich nicht erklären ließ?
- 21 haben Sie ungewöhnliche Empfindungen in Ihrem Körper oder auf der Körperoberfläche gehabt, wie z.B. als ob Sie von jemandem berührt wurden, der nicht da war?
- 22 sich ohne körperliche Erklärung oder Ursache nicht bewegen können?
- 22a sich eine Zeitlang ohne Anlass ständig ohne Unterbrechung bewegen müssen?

# Anhang

Liste	l l		
<b>BIER</b>	 0,3l = 1,5 Index	 0,5l = 2,5 Index	 1,0l = 5 Index
<b>WEIN</b>	 0,2l = 2 Index	 0,7l = 6,5 Index	 1,0l = 9 Index
<b>SEKT</b>	 0,2l = 2 Index	 0,7l = 8 Index	
<b>SCHNAPS</b> (z.B. Obstdar, Himbeergeist, Kirschwasser, Gin, Bommeslinder, Wodka, Steinbäcker, Wacholder, Korn)	 1 Stamperl 0,02l = 1 Index	 1 Doppelter 0,04l = 1,5 Index	 <b>LONGDRINK, COCKTAIL</b> (je Alkoholanteil) 1 Stamperl 0,02l = 1,0 Index 1 Doppelter 0,04l = 1,5 Index 2 Doppelte 0,08l = 3,0 Index 4 Doppelte 0,16l = 5,5 Index
<b>WEINBRAND</b> (Brandy, Cognac, Armagnac, Metaxa)	 1 kl. Glas 0,02l = 1 Index	 1 gr. Glas 0,04l = 1,5 Index	
<b>LIKÖRE</b> (Cointreau, Maraschino, Curacao, Sambuca, Fernet Branca, Grand Marnier, Underberg, Jägermeister)	 1 Stamperl 0,02l = 1 Index	 1 Doppelter 0,04l = 1,5 Index	 <b>LIKÖR SÜSS</b> (Amaretto, Apfelflecken, Baileys, Banana de Coco, Eierlikör) 1 Stamperl 0,02l = 0,5 Index
<b>Likörwein</b> (Sherry etc.)	 0,05l = 1 Index	 0,1l = 1,5 Index	 <b>WHISKY</b> 1 Glas 0,04l = 1,5 Index



### Liste

### 12

***Beschwerden, die mit dem Einschränken oder Aufhören des Trinkens in Beziehung stehen:***

- A Zittern (z.B. der Zunge, der Augenlider, der ausgestreckten Hände).
- B Schlaflosigkeit
- C Angstgefühle
- D Schwitzen
- E Herzrasen, Herzstolpern oder Bluthochdruck
- F Kopfschmerzen
- G Schwäche oder Unbehagen
- H vorübergehende Gefühle, Dinge zu sehen, zu spüren oder zu hören, die andere nicht wahrnehmen konnten.
- I (Krampf-)anfall mit Bewusstlosigkeit
- K Übelkeit oder Erbrechen
- L ungewöhnlich starker Bewegungsdrang

### Liste

### 13

***Gesundheitliche Probleme im Zusammenhang mit Alkohol:***

- A Leberkrankheit oder Gelbsucht
- B Erkrankungen des Magens oder Erbrechen von Blut
- C Zittern in den Füßen oder Taubheitsgefühl
- D Gedächtnisprobleme
- E Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- F irgendwelche anderen körperlichen Beschwerden
- G Interesselosigkeit
- H Niedergeschlagenheit
- I sich verfolgt fühlen oder andere Personen verdächtigen.
- K seltsame Gedanken oder Vorstellungen

### Liste

14

#### *Sie sagten, dass...*

- A ...Sie mehr trinken mussten als früher, um dieselbe Wirkung zu erzielen.
- B ...Alkohol eine geringere Wirkung erzielte als früher.
- C ...Sie starkes Verlangen nach Alkohol hatten.
- D ...Sie oft mehr oder länger tranken als beabsichtigt.
- E ...es schwierig war, mit dem Trinken aufzuhören, bevor Sie vollkommen betrunken waren.
- F ...Sie versuchten, weniger Alkohol zu trinken oder ganz aufzuhören.
- G ...Beschwerden hatten, als Sie weniger Alkohol als üblich oder gar keinen tranken.
- H ...Sie Alkohol getrunken haben, um das Auftreten von Beschwerden zu vermeiden.
- I ...Sie viel Zeit damit verbrachten, Alkohol zu trinken oder sich von den Nachwirkungen zu erholen.
- K ...Sie wichtige Aktivitäten einschränkten oder ganz aufgaben.
- L ...Sie in Zusammenhang mit Alkohol körperliche Erkrankungen oder seelische Probleme hatten.

### Liste

15

#### *Sie sagten, dass...*

- A ...Sie gesundheitliche Beschwerden in Zusammenhang mit Alkohol hatten.
- B ...die Familie oder Freunde Ihnen wegen Alkohol schon einmal Vorwürfe machten.
- C ...eine Beziehung auseinander ging.
- D ...Sie in finanzielle Schwierigkeiten gerieten.
- E ...Sie unter Alkoholeinfluss jemanden körperlich angriffen oder verletzten.
- F ...Sie Ärger mit der Polizei hatten.
- G ...Sie sich unabsichtlich verletzt haben.
- H ...Sie unter Alkoholeinfluss in Situationen mit großer Verletzungsgefahr waren.
- I ...Sie Probleme in der Arbeit/Schule/im Haushalt bekamen.

## Liste

## K1

### **Wurden Sie jemals von einem oder mehreren der folgenden *unangenehmen und unbegründeten* Gedanken belastet?**

Bitte kreuzen Sie die jeweils zutreffenden Ziffern an!

#### ***Zum Beispiel:***

- 1 Gedanken, dass Ihre Hände schmutzig sind oder Sorgen über Verunreinigung oder Keime in der Umgebung;
- 2 Gedanken darüber, dass anderen (z.B. Ihrer Familie) etwas zustoßen könnte und Sie dafür verantwortlich sind;
- 3 Gedanken darüber, aufgrund unkontrollierbarer Impulse zu handeln (z.B. auf eine nahestehende Person mit dem Messer einzustechen);
- 4 immer wiederkehrende gewalttätige oder schreckenerregende Vorstellungen;
- 5 immer wiederkehrende Gedanken daran, eigentlich verbotene oder abartige sexuelle Dinge (z.B. bezogen auf Kinder, Inzest, Tiere) zu tun;
- 6 immer wiederkehrende Gedanken daran, Dinge zu horten oder zu sammeln;
- 7 immer wiederkehrende Gedanken daran, Gotteslästerungen zu begehen;
- 8 immer wiederkehrende Gedanken darüber, ob Sie moralisch richtig oder falsch handeln;
- 9 übermäßige Gedanken darüber, ob auch alles in der richtigen Ordnung ist (z.B. Befürchtung, dass die Mutter einen Unfall haben wird, wenn Dinge nicht am richtigen Platz stehen);
- 10 Gedanken daran, ständig Dinge wissen oder erinnern zu müssen (selbst wenn dies nicht unbedingt erforderlich ist);
- 11 Gedanken im Zusammenhang mit immer wiederkehrenden Bildern, Geräuschen, Wörtern oder Musik;
- 12 immer wiederkehrende Gedanken bezogen auf Glücks-/Unglückszahlen, Farben mit bestimmter Bedeutung oder ähnl.;
- 13 immer wiederkehrende Gedanken über körperliche Missempfindungen oder Krankheiten;
- 14 immer wiederkehrende Gedanken über bestimmte Körperteile oder Besonderheiten Ihres Aussehens;

## Liste

## K2

***Mussten Sie schon einmal bestimmte Dinge immer wieder tun, obwohl es Ihnen eigentlich unsinnig erschien?***

Bitte kreuzen Sie die jeweils zutreffenden Ziffern an!

***Mussten Sie zum Beispiel:***

- 15 sich immer wieder die Hände waschen
- 16 sich übermäßig mit der Reinigung von Dingen in Ihrer Umgebung beschäftigen (z.B. Haushalts- oder andere Gegenstände)
- 17 bestimmte Dinge immer wieder kontrollieren (z.B. ob die Tür abgesperrt oder der Herd abgeschaltet ist)
- 18 immer wieder und mehr als nötig kontrollieren, ob Sie auch keinen Fehler gemacht haben
- 19 immer wieder kontrollieren, ob mit Ihrem Körper alles in Ordnung ist
- 20 bestimmte Dinge ständig wiederholen, (z.B. mehrfach durch eine Tür hinein- und hinausgehen, sich mehrfach auf einen Stuhl setzen und ähnl.)
- 21 bestimmte Dinge wiederholt abzählen (z.B. die Fliesen auf dem Boden)
- 22 bestimmte Dinge in einer bestimmten, festgelegten Reihenfolge ausführen und wieder von vorne beginnen, wenn die Reihenfolge vertauscht wurde (z.B. beim essen, ankleiden o.ähnl.)
- 23 Gegenstände sammeln, horten oder aufbewahren
- 24 immer wieder gedankliche Rituale durchführen
- 25 übermäßig viel fragen oder verspürten Sie einen übermäßigen Drang, zu bekennen oder zu reden
- 26 bestimmte übertriebene Maßnahmen zur Verhinderung eines Unheils durchführen

# Anhang

## Liste

## L1

Bitte auf Aufforderung des Interviewers unterstreichen und ankreuzen.

### Medikamente

Gruppe 2 Anregungsmittel und ähnliches	Gruppe 3 Beruhigungs- und Schlafmittel	Gruppe 4 Schmerzmittel oder ähnliches
z.B. AN 1 Captagon Katovit N Reactivan Ritalin Tradon	z.B. Adumbran Calmonal Dalmadorm Diazepam Halcion Lexotanil Librium Medinox Mogadan	z.B. Valoron Codein Codicaps Codipront Paracodein Tussoretard Dolomo N L-Polamidon
andere? Wenn ja, welche: .....	andere? Wenn ja, welche: .....	andere? Wenn ja, welche: .....

### Andere Mittel und Drogen

Gruppe 2 Aufputschmittel und ähnliches	Gruppe 1 Haschisch und ähnliches	Gruppe 4 Opiate
z.B. Amphetamine Speed Khat	Cannabis Marihuana Haschisch	Heroin Morphium Methadon
andere? Wenn ja, welche: .....	andere? Wenn ja, welche: .....	andere Opiate? Welche: .....
Gruppe 5	Gruppe 6	Gruppe 7
Kokain Freebase andere? Wenn ja, welche: .....	Crack Kokablätter Angel dust Ketanest PCP andere? Wenn ja, welche: .....	Ecstasy DOM, DMT LSD, DOT Meskalin andere? Wenn ja, welche: .....
Gruppe 8 Lösungs- und Schnüffelfstoffe	Gruppe 9 Andere nicht einordenbare Mittel	
Benzin Farbstoffe Lösungsmittel andere? Wenn ja, welche: .....	andere? Wenn ja, welche: .....	

## Anhang

### Liste

### L2

#### **Beschwerdenliste:**

- 01 heftiges Verlangen nach der Droge
- 02 Reizbarkeit, Niedergeschlagenheit
- 03 Angstgefühle
- 04 lebhafte, unangenehme oder bizarre Träume
- 05 vorübergehende Gefühle, Dinge zu sehen, zu spüren oder zu hören, die andere nicht wahrnehmen konnten
- 06 paranoide Ideen/Gefühl des Verfolgtwerdens/übersteigertes Misstrauen
- 07 Schwäche oder Unbehagen
- 08 starker Bewegungsdrang
- 09 verlangsamte Bewegungen
- 10 Müdigkeit, Apathie
- 11 Gähnen
- 12 Schlafstörungen
- 13 Kopfschmerzen
- 14 Schwitzen
- 15 Herzrasen/Herzstolpern
- 16 Bluthochdruck oder niedriger Blutdruck
- 17 Zittern (z.B. der ausgestreckten Hände, der Augenlider oder der Zunge)
- 18 gesteigerter Appetit
- 19 Pupillenerweiterung
- 20 Fieber
- 21 Gänsehaut oder Schüttelfrost
- 22 Krampfanfälle mit Bewusstlosigkeit
- 23 Muskelschmerzen oder -krämpfe
- 24 Bauchkrämpfe
- 25 Übelkeit, starker Brechreiz oder Erbrechen
- 26 Durchfall
- 27 tränende Augen, laufende Nase oder Niesen

## Anhang

### Liste

### L3

**Bitte kreuzen Sie die folgenden drei Fragen zu möglichen rechtlichen Konsequenzen an:**

1. Sind Sie wegen Besitz oder Konsum einer dieser Substanzen schon einmal von der Polizei angehalten oder aufgegriffen worden?  
☐ Ja  
☐ Nein
2. Sind Sie in diesem Zusammenhang schon einmal angezeigt worden?  
☐ Ja  
☐ Nein
3. Sind Sie in diesem Zusammenhang schon einmal verurteilt worden?  
☐ Ja  
☐ Nein  
☐ Urteil steht noch aus

### Liste

### Einnahme

**Art der Einnahme von Medikamenten / Substanzen:**

- |                                     |                                  |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| 01 andere.....                      | 04 rauchen                       |
| 02 oral (Tabletten, trinken, kauen) | 05 intramuskulär <i>spritzen</i> |
| 03 nasal/schnüffeln                 | 06 intravenös <i>spritzen</i>    |





# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Birgit Heberle

Geburtstag : 01.08.1969

Geburtsort: Isny im Allgäu

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

## Ausbildung und beruflicher Werdegang

09/75-08/79 Grundschule Laubenberg

09/79-08/85 Realschule Lindenberg, Mittlere Reife

09/85-09/86 Freiwilliges Soziales Jahr Diakonie-Rehabilitationszentrum, Isny

10/86-09/89 Ausbildung zur Krankenschwester beim Bayerischen Roten Kreuz, Lindenberg, Krankenpflegeexamen

10/89-08/93 Tätigkeit als Krankenschwester, München

09/93-07/95 Berufsoberschule München, Fachgebundene Hochschulreife

09/95-07/96 Institute Francaise München

07/96 Berufsoberschule München, Allgemeine Hochschulreife

11/96-09/97 Studium für Lehramt Grundschule LMU München, o. A.

10/97-10/98 Tätigkeit als Krankenschwester, München

11/98-10/04 Studium der Zahnheilkunde LMU München, mit Examen

04/05-08/07 Ausbildungsassistentin in zwei zahnärztlichen Praxen, München

seit 09/07 Eigene zahnärztliche Praxis in München